

ANNEE 1975

N°
50

PIERRE ETIENNE QUÉHEN

TESTICULE FEMINISANT
A PROPOS
D'UN CAS FAMILIAL

Clinique Gynécologique-Obstétrique du C.H.U. d'AMIENS

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

19 JUIN 1975

JURY

PRESIDENT : Mr le Professeur M. VITSE

Mme le Professeur ag. C. VENDRELY

JUGES : Mr le Professeur ag. J.C. BOULANGER

Mr le Professeur ag. HOANG-NGOC-MINH

PIERRE ETIENNE QUÉHEN

TESTICULE FEMINISANT

A PROPOS

D'UN CAS FAMILIAL

Clinique Gynécologique-Obstétrique du C.H.U. d'AMIENS

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

19 JUIN 1975

JURY

PRESIDENT : Mr 1e Professeur M. VITSE

Mme 1e Professeur ag. C. VENDRELY

JUGES : Mr 1e Professeur ag. J.C. BOULANGER

Mr 1e Professeur ag. HOANG-NGOC-MINH



A Christine

Je te dédie ce travail, qu'il soit
le reflet de mon profond amour .

A mes Parents

Vous m'avez toujours aidé
Puissiez-vous trouver dans ce travail
le reflet de mon amour filial .

A Frédéric et Hervé, mes frères

A mes Beaux-Parents

A mes Beaux-Frères et Belles-Soeurs

A toute ma famille

A tous mes amis .

A mon Maître, et Président de Thèse,
Monsieur le Professeur Michel VITSE,
Professeur de Clinique Obstétricale et Gynécologique,
Gynécologue - Accoucheur des Hôpitaux.

Vous m'avez avec bienveillance accepté dans
votre service.

Vous avez mis à notre disposition votre sens
clinique, votre enseignement, un moyen de
travailler.

Qu'il me soit permis, Cher Maître, de vous
assurer de mon profond respect et de solliciter
de votre haute bienveillance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549010_0020

A Madame le Professeur agrégé VENDRELY,
Maître de Conférence Agrégé d'Histologie et de Cytogénétique,

Vous avez accepté de juger ce travail.

Vous avez mis à ma disposition les moyens de
réaliser ce travail.

Permettez-moi de vous exprimer tous mes
remerciements et de vous assurer de mon profond
respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé HOANG-NGOC-MINH,
Agrégé de Gynécologie Obstétrique,
Maître de conférences agrégé associé en
Anatomie - Pathologie.

Vous avez accepté de siéger parmi mes juges.

Nous bénéficions de votre enseignement éclairé
au cours de nos études.

Nous vous en remercions très respectueusement.

A Monsieur le Professeur Agrégé Jean-Charles BOULANGER,
Gynécologue - Accoucheur des Hôpitaux.

Nous avons bénéficié de vos conseils éclairés
dans la réalisation de ce travail.

Votre dynamisme et votre vision rigoureuse du
travail n'ont d'égal que votre disponibilité.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression
de mon profond respect et de mon admiration.

A Monsieur le Docteur BOUCHEZ,

A Monsieur le Docteur DUFERMONT,

A Monsieur le Docteur MANELA,

A Madame le Docteur NGUYEN-THI-LONG,

Diplômée de Gynécologie Médicale,

A mes camarades de la Clinique de Gynécologie-Obstétrique,

Mademoiselle le Docteur N. BENAY,

Madame le Docteur F. DEVIMES,

Mademoiselle le Docteur P. BOUDOU,

Monsieur le Docteur J. CHAUMONT,

Monsieur le Docteur B. LEMAY,

Monsieur le Docteur J.C. MARZEC,

A mes camarades

Monsieur P. MARQUIS

Monsieur P. VERHOEST

Monsieur P. CLOSSET

Monsieur J. ABITBOL

Monsieur A. LAGRUE

Monsieur J.P. SUEUR

A ma camarade de C.E.S.

Madame B. GUERLIN

A tous les membres de la Clinique de Gynécologie -
Obstétrique.

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION	P. 1
II - HISTORIQUE	P. 4
III - FREQUENCE	P. 8
IV - EMBRYOLOGIE	P. 10
V - ETIOPATHOGENIE	P. 23
VI - OBSERVATION PERSONNELLE	P. 33
VII - RAPPEL DES DIFFERENTS CAS FAMILIAUX	P. 42
VIII - DIAGNOSTIC POSITIF	P. 61
IX - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	P. 64
X - ETUDE HISTOLOGIQUE	P. 67
XI - POTENTIALITE MALIGNNE DE LA GONADE	P. 76
XII - ETUDE GENETIQUE	P. 81
XIII - ETUDE BIOCHIMIQUE	P. 94
XIV - TRAITEMENT	P. 104
XV - CONCLUSION	P. 107
 BIBLIOGRAPHIE	 P.I à XIII

INTRODUCTION

En 1964, Albert NETTER et Alice LAMBERT pouvaient déjà écrire lors du congrès de Strasbourg : " Les excellentes études de ce curieux syndrome abusivement appelé " testicules féminisants " sont si nombreuses que nous n'en parlerons plus " .

Il pourrait donc paraître abusif et mal venu de reparler d'un problème semble-t-il aussi connu .

Pourtant chaque fois et ce n'est encore pas si souvent que nous avons la chance et le loisir d'observer un de ces cas de pseudo hermaphrodisme masculin, l'opposition clinique et anatomo-caryotypique reste si troublante que rien ne peut nous empêcher de nous intéresser à nouveau à cet étrange divorce de la nature .

L'appellation de testicule féminisant traduction de " testicular feminisation " est due à MORRIS en 1953 .

Au fur et à mesure des différentes découvertes concernant la pathogénie :

- KESSLER parle de syndrome de féminisation totale du testicule .
- BOTELLA LLUSIA emploie le terme de pseudo hermaphrodisme mâle avec féminisation complète .
- WILKINS propose " Hairless woman with testis " .
- Il vaudrait mieux pourtant adopter le terme de KLOTZ " testicule non virilisant " qui rend mieux compte de

la pathogénie de l'affection .

- Quant à DEWHURST il parle de " Syndrome d'insensibilité aux androgènes " mieux approprié selon lui, compte tenu du trouble responsable .

HISTORIQUE

A l'occasion de l'autopsie d'une jeune fille, sans pilosité pubienne, de phénotype féminin, décédée de tuberculose STEGLENNER découvre en 1817 une absence d'ovaires

“ “ d'utérus

par contre il note la présence de deux testicules intra abdominaux, les organes génitaux externes étant normaux

Il fallut attendre 1940 pour que les investigations plus précises permettent de classer ces sujets, SCHILLER isole le syndrome du cadre des pseudo hermaphrodisme mâles .

MAXWELL et GOLDBERG en 1948 publient " un cas inhabituel de pseudo hermaphrodisme masculin " .

C'est aussi à cette époque en 1951 que WACHSTEIN et SCORZA complètent cette étude en retrouvant vingt cas identiques dans la littérature . (97) .

Mais c'est à JOHN MAC LEAN MORRIS de l'université de Yale que nous devons le mémoire très complet regroupant 81 cas publiés dans la littérature internationale de 1817 à 1953 . (62) .

C'est à MORRIS que nous devons le terme de " testicular feminisation " . Il montre aussi à cette époque la très forte tendance familiale de cette affection en publiant cinq cas en trois générations .

En 1957 WILKINS émet une hypothèse pathogénique dont les recherches récentes montrent l'exactitude . (100) .

En 1963 MORRIS relève 99 autres cas (dont 20 cas familiaux).
(63) .

Après cette étude purement anatomoclinique, il faut noter qu'à partir de 1953, les observations sont devenues plus précises sur le plan endocrinologique .

Ainsi l'approche de la fonction androgénique des sujets atteints de testicules féminisants a bénéficié des méthodes de FINKELSTEIN en 1961 et RIONDEL en 1963 pour le dosage de la testostérone plasmatique .

Le mécanisme de la synthèse hormonale dans le testicule féminisant a été étudié par PION, FRENCH, KASE, DAVID et MORRIS .
(78 -30-63) .

Puis les travaux s'orientent vers les études du métabolisme périphérique de la testostérone qui grâce aux travaux de MAUVAIS-JARVIS, BERCOVICCI, GAUTHIER, ALBEAU-FERNET ont permis de mieux connaître sa pathogénie . (65-67-32-1-2) .

Les travaux cytogénétiques étayent le diagnostic .

- 1954 DAVIDSON et SMITH analysent les excroissances des polynucléaires (Drum sticks) .
- 1955 MOORE et BARR mettent en évidence les différents éléments cellulaires des frottis de l'épithélium buccal . (9) .
- 1956 TIJO et LEVAN mettent au point l'étude du caryotype . (92) .
- 1961 GAUTHIER réalise l'étude du corpuscule chromatinien sur des fibroblastes cultivés " in vitro " . (32) .

FREQUENCY

En 1963 MORRIS en collige 185 cas mais estime que la fréquence réelle de l'affection est plus élevée car il élimine de sa série les cas pré-pubertaires et les cas typiques où manque la preuve histologique . (63) .

PRADER pense qu'elle est de 1/20 000 (79) .

HAUSER 1/2 000 (45) .

R. SANGER et COLL 1/130 000 (83) .

JAGIELLO 1/62 000 mâles (48) .

NETTER 15 à 20 % des états intersexués mis à part les dysgénésis gonadiques (73) .

Pour WILKINS, elle représente 1/3 des pseudo hermaphrodisme mâles (100).

Il est intéressant de faire une enquête génétique permettant de découvrir d'autres cas, notre étude va nous le montrer, lors des différents cas rencontrés .

EMBRYOLOGIE

La différenciation sexuelle est l'ensemble des phénomènes qui concourent à la réalisation des distinctions somatiques entre les deux sexes, elle fait suite à la détermination du sexe qui est d'origine chromosomique .

Le sexe génétique (ou chromosomique) fixé dès la fécondation, détermine la différenciation des gonades ; celles-ci conditionnent ensuite la différenciation des voies génitales et des organes génitaux externes, puis, à la puberté l'apparition des caractères sexuels secondaires .

La différenciation sexuelle a été expérimentalement étudiée sur l'animal et il est difficile de transposer à l'homme les résultats obtenus .

DETERMINATION DU SEXE GENETIQUE OU CHROMOSOMIQUE .

L'oeuf est constitué par l'union d'un ovule haploïde comportant un chromosome sexuel X avec un spermatozoïde haploïde comportant un chromosome sexuel soit X, soit Y :

- Suivant la nature du chromosome sexuel du spermatozoïde l'équipement chromosomique sexuel de l'oeuf sera :

- soit XY donnant naissance à un individu du sexe masculin.
- soit XX donnant naissance à un individu du sexe féminin.

Cet équipement chromosomique de l'oeuf, puis de l'individu en définit le sexe génétique .

Les chromosomes sexuels déterminent chez l'embryon vers quel sexe les gonades vont se différencier . Ils contiennent les gènes agissant sur le déterminisme du sexe, mais également des gènes contrôlant l'hémophilie, l'absence de vision des couleurs et l'ichtyosis .

STADE DE GONADE INDIFFERENCIEE .

Les gonades sont constituées par des tissus somatiques à l'intérieur desquels se trouvent les cellules germinales .

- Au 12ème jour de la vie intra utérine apparaît la progonade (crête génitale) formée aux dépens de l'épithélium coelomique, dans la région lombaire sur la face antérieure du mésonephros .
- Au 35ème jour (embryon de 7 mm) l'ébauche de la gonade est indifférente, elle est douée d'une bipotentialité .

La gonade ainsi constituée présente deux zones :

- l'une médullaire importante si la différenciation se fait dans le sens mâle .

- l'autre corticale prédominante en cas de différenciation femelle .

La gonade contient trois lignées cellulaires :

- les gonocytes primordiaux .
- les cellules somatiques de l'épithélium coelomique se différenciant :
 - + en cellules de SERTOLI chez le mâle .
 - + en cellules folliculeuses chez la femelle .
- les cellules mésenchymateuses jouant par la suite un rôle capital par leur fonction de sécrétion hormonale, se différenciant en :
 - + cellules interstitielles si gonades mâles .
 - + cellules thécales si gonades femelles .

Ainsi dès ce premier stade :

La gonade possède une double potentialité comme le confirme d'ailleurs au niveau sous-jacent l'existence de deux types de canaux dits excréto génitaux .

- Canal de WOLFF .
- Canal de MULLER .

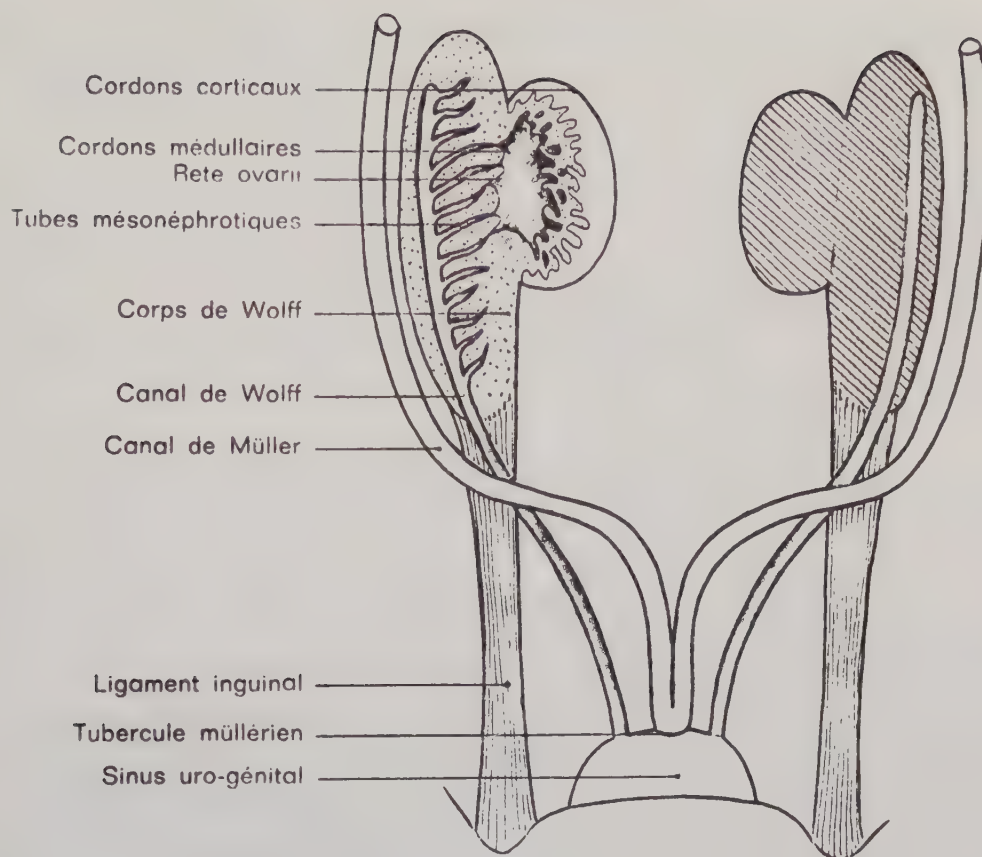


Fig. I :

L'APPAREIL EXCRETEUR URO-VAGINAL

INDIFFERENCIE (79 semaine) (93).

Cette bipotentialité serait due à la présence de deux substances : l'une médullaire .

l'autre corticale .

La prépondérance de l'une où l'autre de ces substances étant sous la dépendance du sexe génétique .

- Au 45ème jour, nous assistons à la différenciation de la gonade .

- Dans le sexe masculin :

Une seule poussée de développement et la différenciation cellulaire aboutissent à la constitution dans la médullaire de cordons sexuels qui se creuseront pour donner les tubes séminifères qui contiennent les gonocytes et les tissus de SERTOLI et qui se raccorderont plus tard à des tubules mésonéphrotiques pour donner les premières voies excrétrices du testicule .

Parallèlement certaines cellules du mésenchyme de la médullaire se transforment en cellules de LEYDIG source de l'hormone mâle .

Pendant ce temps la corticale s'atrophie et formera l'albuginée .

- Dans le sexe féminin :

Une première poussée de développement et une différenciation cellulaire analogue à celle du sexe mâle aboutissent à la formation de cordons médullaires qui seront non fonctionnels, atrophiques et repoussés vers le hile, formant le " rête ovarii " .

Elle est suivie d'une deuxième poussée où l'épithélium de la corticale prolifère, formant les cordons de VALENTIN - PFUGLER qui vont se fragmenter pour constituer les follicules primordiaux contenant chacun un gonocyte .

Le déterminisme de cette différenciation de la gonade indifférenciée est encore mal connu : l'on sait que la première poussée germinative a une signification mâle et la seconde une signification femelle (travaux de BENOIT et PONSE) (ATTALI) (4) .

PRADER pense que la différenciation mâle nécessite la présence d'un chromosome Y et probablement de gonocytes .(80) .

WITSCHI pense que la gonadogénèse est sous la dépendance d'inducteurs (hormones embryonnaires) agissant par contact et diffusion et dotées à la fois d'un pouvoir d'évocation (homologue) et d'inhibition`hétérologue .(101) .

L'aspect anatomique et histologique de la gonade définit le sexe gonadique .

La différenciation gonophrorique ou génitale interne débute vers le 2ème mois (un peu plus tôt chez l'embryon masculin, que chez l'embryon féminin), l'embryon fait alors 30 mm .

- Chez le mâle entre le 50ème et le 60ème jour, le canal de WOLFF donne naissance à l'épididyme et au canal éjaculateur avec les vésicules séminales, tandis que le canal de MULLER involue ne laissant que l'hydatide sessile et l'utricule prostatique .

- Chez la femelle les canaux de MULLER donnent naissance aux trompes, à l'utérus, à la partie haute du vagin, tandis que les canaux de WOLFF s'atrophient, donnant les organes de ROSENMULLER et les canaux de GARTNER .

La différenciation des organes génitaux externes se fait entre le 3ème et le 5ème mois, soit le 60ème jour, elle permet de définir le sexe génital externe .

- Chez le mâle, le tubercule se développe pour donner le pénis, les plis génitaux s'accollent et forment ainsi l'urètre pénien, les bourrelets génitaux fusionnent et forment le scrotum .

- Chez la femelle, le sinus reste ouvert et les ébauches s'accroissent sans se transformer, les plis génitaux forment les petites lèvres, les bourrelets génitaux, les grandes lèvres, le tubercule génital, le clitoris qui reste enfoui .

La différenciation du tractus génital interne et externe relève d'influences hormonales . Le rôle du testicule foetal est fonda-

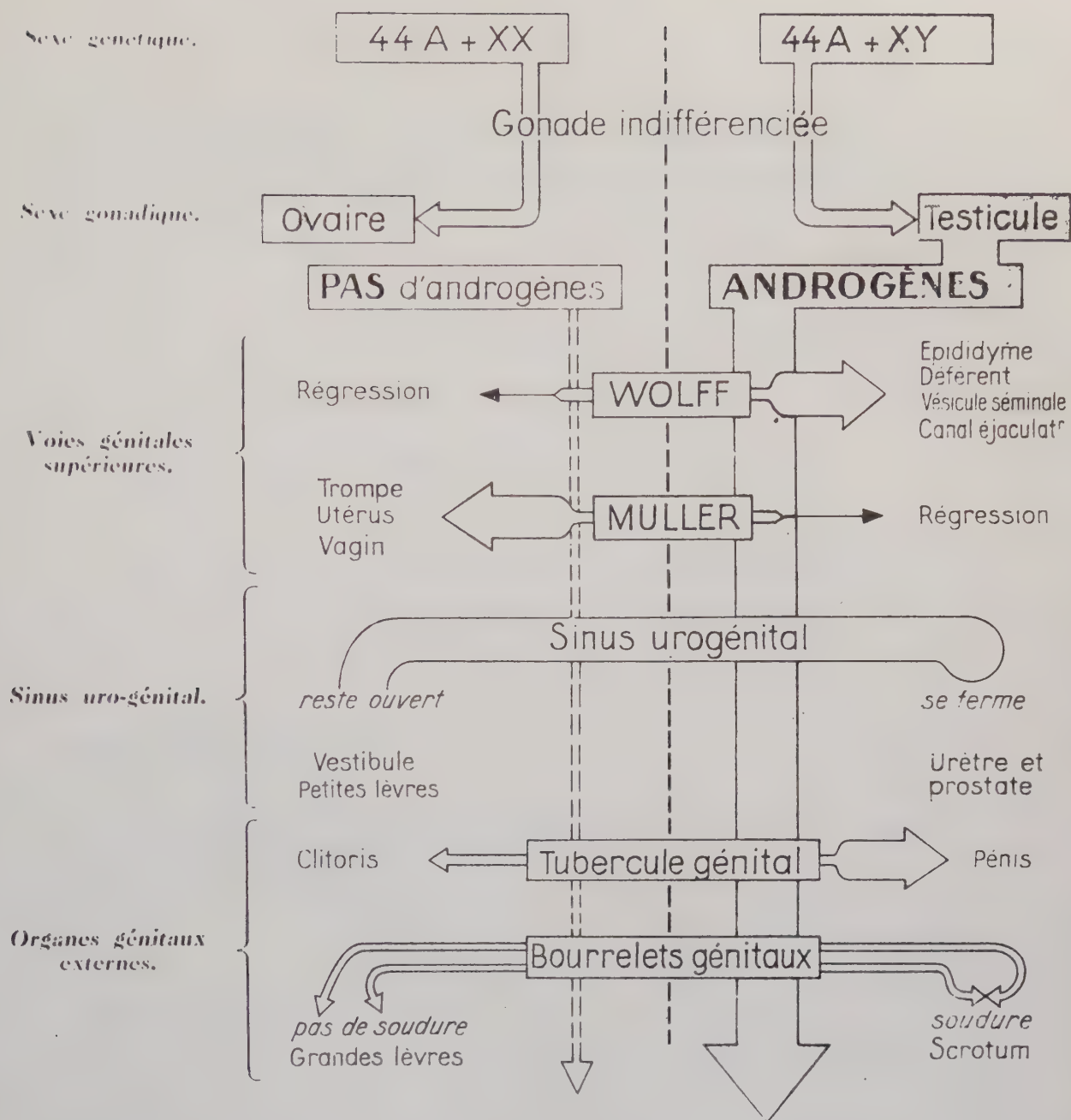


Fig. 5 :

mental et primordial . Il apparait qu'il sécrète deux hormones qui n'ont pas été isolées, dont les actions sont différentes et se succèdent dans le temps .

- Un principe " anti mullérien " qui semble différent de la testostérone et qui inhibe le système mullérien (qui n'est pas un récepteur des androgènes) .

- Un principe " virilisant " proche de la testostérone qui agit sur le développement de l'appareil wolffien .

EXPERIMENTATION ANIMALE .

- Les travaux expérimentaux de A. JOST sur le foetus de lapin .

- WOLFF sur l'embryon de poulet et de canard .

- RAYNAUD et FRILLEY sur le foetus de souris .

- NEUMANN et de ses collaborateurs sur la ratte et la lapine gestante permettent de fixer avec précision la date d'apparition dans la vie embryonnaire de l'anomalie responsable du syndrome du testicule féminisant et d'en émettre différentes hypothèses quant à la pathogénie de cette affection .

Les expériences de castration embryonnaire à condition d'être pratiquées suffisamment tôt aboutissent dans les deux sexes à la réalisation d'une morphologie féminine .

L'expérimentation animale a pu montrer que les canaux de MULLER persistent chez l'embryon mâle précocément castré . (entre le 50 et 60ème jour) .

Par contre on peut obtenir une régression mullérienne chez cet embryon castré si l'on place un greffon testiculaire au contact des gonophores .

On a pu constater aucune inhibition des canaux mullériens si l'on utilise un cristal de testostérone d'où l'exigence d'un testicule fonctionnel .

Chez le lapin se développent d'abord les organes génitaux interne puis le périnée et les organes génitaux externes .

Cette notion chronologique est très importante comme le montre l'expérimentation animale toujours réalisée chez le lapin .

- La castration très précoce c'est-à-dire le 19ème jour (50ème jour chez l'homme) aboutit au développement de l'appareil mullérien à la féminisation du sinus urogénital et à la régression wolffienne .

- Si l'on réalise cette castration le 22ème jour (60ème jour chez l'homme) la castration ne peut plus entraver la résorption mullérienne, ni l'organisation du périnée dans le sens féminin .

Il est d'ailleurs possible de reproduire expérimentalement ce syndrome, en traitant des rattes ou des lapines gestantes par le " cyprotérone acétate " . Ce corps est un stéroïde anti-androgène qui agit vraisemblablement en se substituant à la testostérone au niveau des organes récepteurs . (67) .

Certains des phénotypes femelles issus de portées d'animaux traités de cette façon, présentent en effet une régression mullérienne complète et une absence de développement wolffien . (28 - 29ème jour) .

AINSI EN RESUME .

Vers le 45ème jour de la vie embryonnaire, la progonade indifférenciée se voit colonisée et différenciée . Cette différenciation est sous la dépendance du sexe chromosomique qui, dans le cas présent est XY .

Le testicule foetal entraîne alors une inhibition et une régression des canaux de MULLER . Cette régression coïncide avec l'apparition des cellules de LEYDIG sécrétantes .

Puis dans un deuxième temps, sécrétion hormonale déterminant le sexe génétique externe, selon la réception tissulaire, comme nous le verrons .

Dans le cas de testicule féminisant, le trouble se situe après la différenciation gonadique, après la résorption des canaux de MULLER et avant le développement des éléments wolffiens, c'est-à-dire entre le 50ème et le 60ème jour .

Il semble en effet que ce syndrome soit du à l'insensibilité périphérique à l'hormone mâle normalement sécrétée par le testicule, alors que le facteur testiculaire non androgène responsable de l'involution des canaux de MULLER est normalement actif expliquant :

- l'absence de trompes .
- d'utérus .
- de la partie supérieure du vagin .

En outre le testicule est en règle général " auto mobile " et donc migre comme chez le garçon normal .

En effet si l'on castré un sujet, il n'y a pas de sécrétion de testostérone, et l'évolution se fait dans le sens féminin .

ETIOPATHOGENIE

Si l'on connaît l'époque où se produit le trouble, on ignore encore son mécanisme intime . Plusieurs théories ont été proposées, nous passerons rapidement sur les deux premières, pour nous attarder sur la théorie de WILKINS(100) et PRADER (89) qui semble actuellement la plus vraisemblable grâce aux travaux de MAUVAIS-JARVIS et BERCOVICCI en France .(64-65-67) .

THEORIE HYPOPHYSAIRE .

Elle fait intervenir l'hypophyse foetale .

La décapitation ou la destruction de l'hypophyse n'entrave en rien la régression des canaux de MULLER . Il semble par contre que les parties du tractus génital qui nécessite pour se différencier une stimulation testiculaire prolongée, sont d'autant plus atteintes qu'elles sont éloignées .

On peut objecter contre cette théorie hypophysaire foetale que dans la majorité des cas .

- Il n'y a ni déferent, ni épидидyme .
- Que l'hypophyse est fonctionnelle, puisqu'elle détermine une puberté à l'âge physiologique .
- Que les dosages de FSH réalisés à l'âge adulte sont en règle normaux .
- De plus on constate une augmentation des gonadotrophines à la castration .

La deuxième théorie fait intervenir le testicule foetal :

Pour certains auteurs le testicule féminisant incriminerait une déficience testiculaire grave, se situant vers le 60ème jour, ayant ainsi permis la régression du tractus mullérien auparavant, mais étant incapable de masculiniser les organes génitaux externes .

Pour HAUSER, il y aurait une corrélation entre la profondeur du vagin et l'insuffisance testiculaire, les dosages hormonaux ont permis de réfuter cette hypothèse . (45)

WITSCHI, évoque l'hypothèse d'un facteur " anti-testiculaire " sécrété par la mère pendant la grossesse . (101) .

L'étude de la fratrie nous montre généralement que les soeurs sont normales .

NETTER, émet l'hypothèse d'une modification de la sécrétion testiculaire qui sécrètera jusqu'à l'âge adulte et d'une viciation enzymatique ne permettant plus aux testicules de faire la synthèse de l'hormone mâle . (72-73) .

D'autres pensent que les testicules pourraient sécréter des androgènes non virilisants ou des estrogènes anormaux, voire des composés insolites et non isolés .

On peut objecter contre cette théorie que les testicules de ces sujets semblent bien sécréter à l'âge adulte non seulement des

estrogènes, mais aussi des hormones mâles et que les stéroïdes dosés et fractionnés paraissent normaux en quantité et en qualité .

TROISIEME THEORIE .

La troisième théorie invoque un défaut de réceptivité des organes cibles aux androgènes sécrétés . Anomalie génétique consistant en une insensibilité ou même une inversion de l'action des androgènes .

Dès 1957, WILKINS(100) d'un côté, PRADER (89) de l'autre ont émis l'hypothèse que dans le testicule féminisant, les androgènes n'agissent pas sur les organes cibles par troubles primaires de leur réceptivité .

WILKINS(100) rapporte les faits suivants :

Après gonadectomie chez un testicule féminisant :

- les FSH s'élèvent .
- les estrogènes urinaires disparaissent .
- les 17 CS baissent .

Ainsi l'absence de poussée pileuse incite à penser qu'il existe un défaut de réceptivité aux taux féminins normaux d'androgènes.

A cet ordre d'idée on peut constater que la pilosité sexuelle des testicules féminisants ne répondent pas à l'administration journalière de 50 mg de méthyl-testostérone, toute virilisation est impossible .

La testostérone est-elle active en elle-même, ou ne tire-t-elle pas son activité de sa bio-transformation au sein des organes cibles ?

Cette dernière hypothèse s'est trouvée en partie confirmée à la suite des travaux de BRUKOWSKY et WILSON (16) d'une part et d'ANDERSSON et LIAO (3) d'autre part en 1968 .

Ces auteurs ont prouvé, chez le rat, que le noyau des cellules séminales et préputiales captait d'une part la testostérone marquée au C^{14} et d'autre part était capable de convertir cet androgène en dihydrotestostérone ou en androstanolone . Cet androgène ne diffère de la testostérone que par son hydrogénation en 5 alpha, de plus il est trois fois plus actif .

La 5 alpha réductase qui permettrait cette transformation; parait liée à la chromatine .

Cette 5 alpha réductase n'a pu être mise en évidence dans les noyaux de cellules non sexuelles .

Ainsi la testostérone n'est qu'un précurseur et n'agit dans les cellules réceptrices que si elle modifie sa propre structure au profit d'autres androgènes biologiquement plus actif .

A partir de cette expérimentation plusieurs auteurs ont tenté d'apporter la preuve biochimique que les organes normalement

réceptifs à cet hormone étaient dans le testicule féminisant incapable d'assurer ce métabolisme cellulaire .

NORTHCUTT (76), BRUCHOVSKY -WILSON (16), MAUVAIS-JARVIS (64) ont montré in vivo par différents récepteurs que dans cette condition privilégiée, la testostérone n'était pas ou peu transformée en dérivé hydrogène en 5 alpha, c'est-à-dire en androstanolone, seul actif pour assurer la différenciation sexuelle masculine .

S'agit-il d'un déficit enzymatique en 5 alpha réductase ?

Les travaux de MAUVAIS-JARVIS (67) semblent ne pas le prouver .

En effet :

Le testicule féminisant après ablation des testicules a le profil métabolique d'un homme normal .

D'autre part après injection intra-veineuse de testostérone marquée au C^{14} , le pourcentage de radioactivité récupéré dans les urines sous forme d'androstanediol et 5 beta androstenediol est plus important chez l'homme que chez la femme . L'activité 5 alpha, 5 beta est plus active chez lui que chez elle . Le métabolisme de la testostérone est ainsi sexuellement différent . Or malgré une sécrétion androgénique de type masculin, le sujet atteint de féminisation testiculaire, ne manifeste pas cette différence masculine .

La peau des sujets atteints de féminisation testiculaire réalise une 5 alpha réduction normale en ce qui concerne la progestérone .

MAUVAIS-JARVIS (67) a pu établir chez l'homme normal que 50 à 70 % de la testostérone est réduite en 5 alpha en dehors du foie . Chez les sujets porteurs de syndrome de féminisation testiculaire, la testostérone qu'elle soit administrée par voie intraveineuse ou percutanée, contribue identiquement à tous ces métabolites et en particulier à l'androstanediol . Ces résultats suggèrent que dans le testicule féminisant, le coefficient de 5 alpha réduction cutanée étant nul, il n'y a pas de métabolisme local de la testostérone en 5 alpha réduit en androstanediol .

Tout stéroïde doit avant de gagner l'organe cible être porté par une protéine spécifique SBP en l'occurrence (Sexual Binding Proteine) . Plus un stéroïde est lié à une SBP, moins il est susceptible d'être métabolisé au niveau des organes cibles : la peau par exemple .

Cette liaison spécifique du sérum pour la testostérone circulante SBP-testostérone est en relation étroite avec l'imprégnation estrogénique de l'organisme .

Chez les sujets normaux, l'administration d'androgènes actifs, en particulier de testostérone ou de dihydrotestostérone abaisse la concentration en SBP .

Dans le testicule féminisant la concentration en SBP est très élevée, l'administration même minime d'estrogènes augmente de

façon considérable la concentration en SBP, alors que cet effet n'est pas retrouvé chez l'homme normal .

Dans le cas de testicules féminisants castrés depuis plusieurs années, le taux de SBP reste franchement élevé, l'administration d'estrogènes ne permet pas de le faire baisser .

Il semble donc exister une production incontrôlée de SBP liant spécifiquement la testostérone . Ainsi on peut imaginer que dans le testicule féminisant il n'y a pas de testostérone libre pour passer au niveau des organes cibles androgéniques et subir d'une part la transformation en dihydrotestostérone et d'autre part se lier aux protéines nucléaires et cytoplasmiques .

Cette hypothèse ne permet pas de dire s'il y a ou non absence de 5 alpha réductase : l'enzyme peut être présent et ne disposant de substrat susceptible d'être métabolisé, son activité est nulle .

Ainsi l'insensibilité des récepteurs aux androgènes s'expliquerait par un trouble du transfert protéique de la testostérone à son récepteur périphérique .

Cette insensibilité aux androgènes normalement sécrétés par le testicule à la puberté explique :

- La dépilation ambosexuelle .
- L'absence d'hypertrophie clitoridienne .
- L'absence de développement des tubes séminifères et de la lignée germinale .

L'action estrogénique se fait seule sentir et explique :

- Le développement des seins .
- La morphologie de type gynoïde .
- L'action sur les tubes séminifères .
- Libido féminine .

Pourtant l'action des estrogènes est limitée :

- Aspect juvénile du mamelon et aréoles peu pigmentées .
- Vulve parfois d'aspect infantile .

Dans l'état actuel des recherches, l'importance de la liaison stéroïde-proteïne parait conditionner l'utilisation de la testostérone au niveau des organes effecteurs .

Dans le syndrome de testicule féminisant, les estrogènes produits par la gonade, entraîneraient une synthèse anormalement importante de site libre, de liaison plasmatique pour la testostérone, empêchant l'arrêt de l'hormone au niveau de l'organe cible, donc sa 5 alpha réduction périphérique, donc son action virilisante .

Telles sont à l'heure actuelle les hypothèses que l'on formule sur la non réceptivité périphérique des organes cibles à la testostérone .

OBSERVATION PERSONNELLE

Madame Christiane M âgée de 51 ans, nous consulte en mai 1972, car deux de ses soeurs ont été opérées pour la même maladie . Inquiète car dit-elle " sur beaucoup de points elle leurs ressemble " . Elle décide donc de se faire examiner suivant les conseils de son médecin traitant .

Christiane M.... est née le 28 juin 1921 .

Elle mesure 1,70 m et pèse 65 Kg .

Elle est de morphologie parfaitement féminine .

INTERROGATOIRE .

Celui-ci va nous permettre de confirmer les données de notre examen clinique et de faire le diagnostic différentiel .

Dans les antécédents on note :

- des cystites fréquentes, une UIV a été pratiquée ne montrant aucune anomalie rénale .
- une arthrose vertébrale .
- pas de cure de hernie inguinale .

Les caractères sexuels secondaires sont apparus chez elle vers 12 - 13 ans .

Elle n'a jamais été réglée, cette anomalie ne lui déterminait aucuns troubles . Elle n'a jamais de plus consulté pour ce trouble .

Mariée, les rapports sexuels n'offrirent aucune difficulté et la stérilité fut bien supportée .

EXAMEN SOMATIQUE .

Les seins sont bien développés, mais les glandes mammaires proprement dites sont petites et les aréoles peu pigmentées .

La pilosité est clairsemée P¹ pour la toison pubienne.
A¹ pour l'axillaire .

Le diamètre bitrochantérien est supérieur au biacromial .

Les organes génitaux externes sont de type féminin sans ambiguïté .

Clitoris normal .

Petites lèvres peu développées .

Vestibule vulvaire sans anomalies .

Pas de tumeurs inguinales perçues .

AU TOUCHER VAGINAL .

La cavité vaginale profonde de 8 cm .

Pas de col perçu .

Le toucher vaginal associé au palper, ne met pas en évidence d'utérus, seul la gonade gauche est perçue à bout de doigt .

AU TOUCHER RECTAL .

Pas d'utérus perçu .

AU SPECULUM .

Pas de col visualisé, ni d'orifice décelé .

Nous sommes donc là en présence d'un syndrome de testicule féminisant typique, que vont venir préciser les investigations para-cliniques .

L'étude génétique réalisée par le Professeur VENDRELY, nous montre un caryotype :

46 XY de type masculin .

LA COELIOSCOPIE réalisée le 3 mai 1972 (par le Docteur BOUCHEZ) , nous montre :

“ Un pelvis rigoureusement vide entre le vessie d'une part et le recto-sigmoïde d'autre part .

On met en évidence latéralement au niveau de l'orifice inguinal une formation blanchâtre de la taille d'un haricot et relié au cordon inguinal .

Cette formation est visible aussi bien à droite qu'à gauche et correspond aux gonades . ”

LA LAPAROTOMIE ne fait que confirmer les données de la coelioscopie .

- Une gonadectomie bilatérale est pratiquée .

Les gonades mesurent 2,5 cm environ . Elles sont d'aspect blanc nacré, sans aucun signe macroscopique de dégénérescence .

L'examen anatomo pathologique pratiqué par le Professeur MINH : nous montre que les gonades ont une structure identique .

L'aspect est tout à fait caractéristique d'un testicule féminisant . Nous reviendrons sur cette étude . Il n'y a pas de dégénérescence maligne .

L'exploration hormonale pratiquée en post-opératoire révèle :

17 ceto	10,2 mg/24 h .
Phénolstéroïdes	15 micro-grammes .
Prégnandiol	0,9 mg .
L H	120 UI .

Les suites opératoires furent simples . Revue 2 mois après Christiane ne présentait aucune bouffée vasomotrice, aucuns troubles fonctionnels .

Rien de plus caractéristique que cette observation de syndrome de MORRIS .

Ce qui en fait l'intérêt, c'est l'enquête familiale que nous avons effectuée et qui nous a paru intéressante à rapporter .

ENQUETE FAMILIALE .

- L'ainée : Georgette née en 1910 est mère de 2 enfants, un garçon et une fille .

Cette fille mariée est mère d'une petite fille de 7 ans, nous savons qu'elle n'a jamais été opérée de hernies inguinales .

- La seconde : Marguerite est née en 1912 . Mariée ,
aménorrhéïque, stérile .

C'est un syndrome de MORRIS, âgée de 62 ans, elle est en parfaite
santé et refuse les investigations complémentaires .

- La troisième : Juliette née en 1913 .
Mariée aménorrhéïque et stérile .
Consulte le Professeur LINQUETTE . C'est un syndrome de MORRIS.
Chromatine sexuelle négative, opérée par le Professeur DELACROIX
pour une tumeur maligne pelvienne . L'examen anatomo pathologique
réalisé par le Professeur André DUPONT révèle une tumeur maligne du
testicule droit à type de séminome - le testicule gauche est porteur
d'un gonocytome . Va bien actuellement .

- La quatrième : Marie-Gabrielle née en 1915 .
Mariée aménorrhéïque et stérile .
Consulte le Professeur LINQUETTE. C'est un syndrome de MORRIS .
Chromatine sexuelle négative . L'examen révèle une adénopathie sus
claviculaire gauche et un foie métastatique, une masse pelvienne
importante adhérente à la paroi, des oedèmes des membres inférieurs .

Une biopsie du ganglion sus claviculaire gauche est
réalisée montrant des images en rapport avec l'essaimage d'un sémi-
nome dégénéré .

Une chimiothérapie intensive par l'endoxan est réalisée
ainsi qu'une radiothérapie de la région lombo-aortique . La malade
refuse toute exploration complémentaire . Elle va bien actuellement .

- La cinquième : Geneviève est née en 1919 .

Célibataire . Normalement réglée à 11 ans . Ménopausée à 40 ans .
Elle a actuellement 55 ans . Elle est tout à fait normale .

- La sixième : Christiane, dont nous venons de relater
l'observation .

- La septième : Renée est née en 1923 .

Elle est mariée . Normalement réglée .
Mère d'un garçon et d'une fille de 15 ans , Françoise, réglée à
13 ans, tout à fait normale .

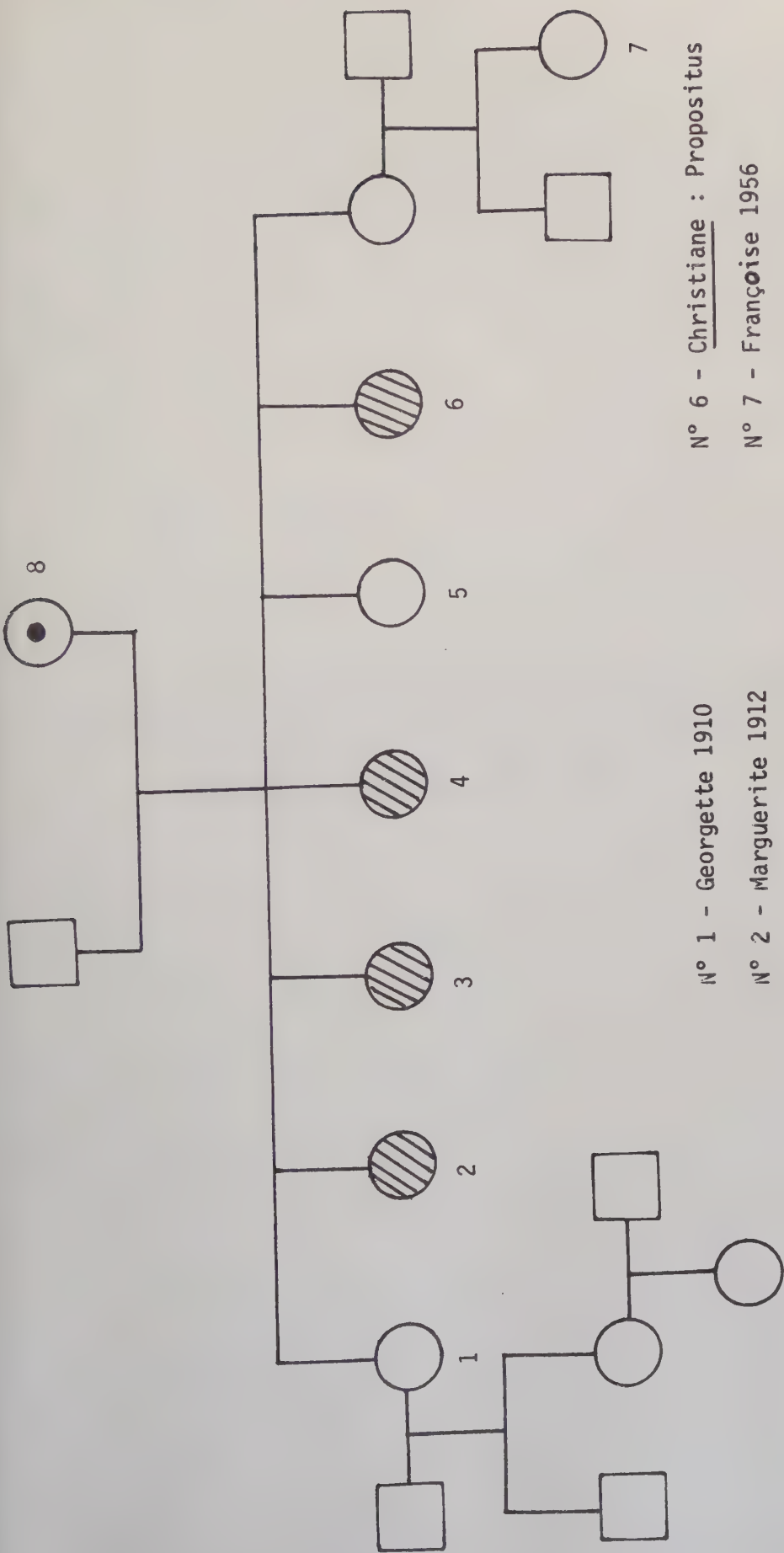
- Plus 2 garçons .

Voilà une famille intéressante, où la mère responsable
de cet ensemble, vivant encore (81 ans) n'a d'autre disgrâce de la
nature que l'absence de pilosité pubienne .

Nous sommes donc en présence de 4 cas de syndrome de MORRIS, dont
2 cas avec dégénérescence gonadique .

ARBRES GENEALOGIQUES .

Nous avons pu à partir de cette observation regrouper
différents cas familiaux .



N° 1 - Georgette 1910
 N° 2 - Marguerite 1912
 N° 3 - Juliette 1913
 N° 4 - Marie-Gabrielle 1915
 N° 5 - Geneviève 1919
 N° 6 - Christiane : Propositus
 N° 7 - Françoise 1956
 N° 8 - 81 ans . Pas de poils .

**RAPPEL DES DIFFERENTS
CAS FAMILIAUX**

PERKINS	1933	2 g
PETTERSON ET BONNIER	1937	3 g
MISHELL	1938	2 g
KOLLER	1943	2 g
SCHNEIDER ET COLL	1952	2 g
MORRIS	1953	3 g
BURGERMEISTER	1953	3 g

Nous emploierons les différents symboles suivants, au cours des
arbres généalogiques étudiés .



Homme .



Femme .



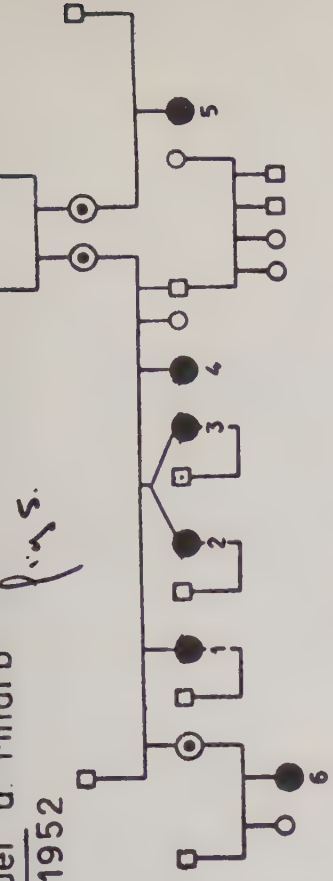
Femme transmettant la tare .



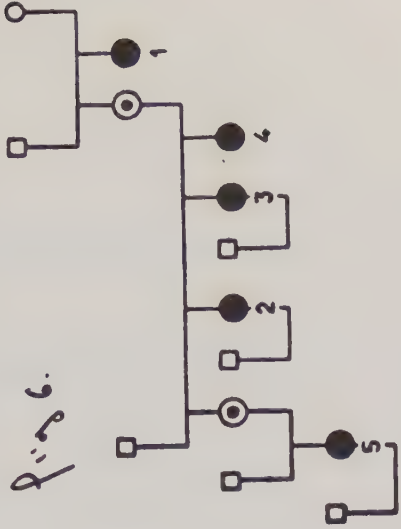
Testicule féminisant .

Schneider u. Hinder

1952

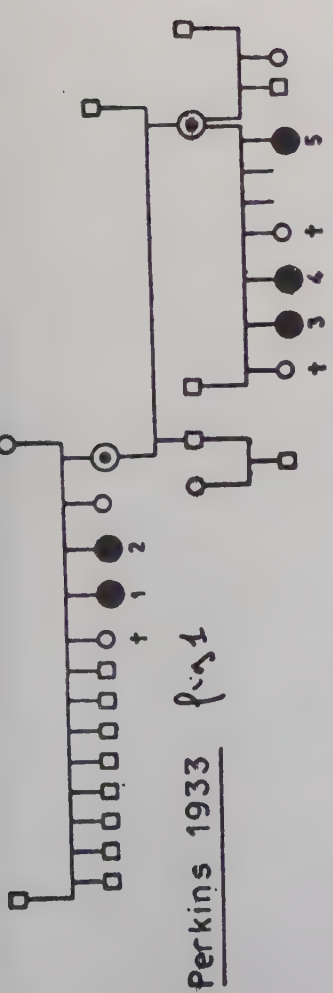
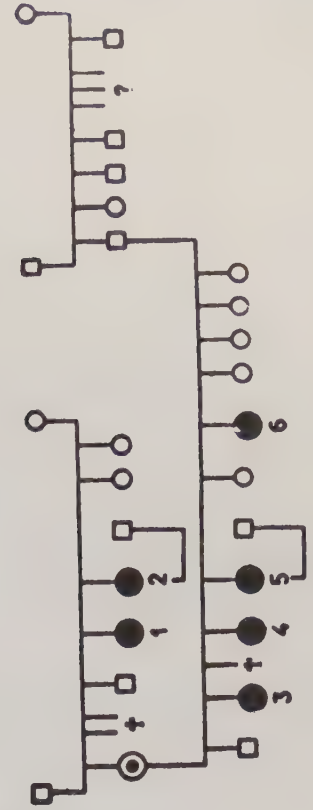


Morris 1953



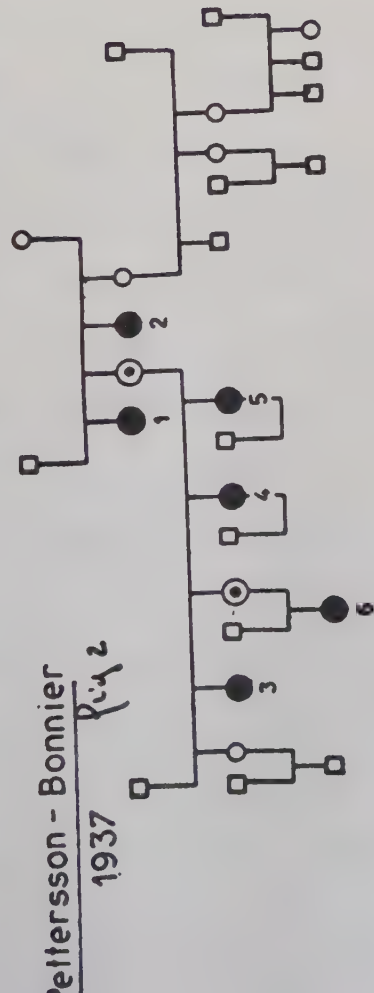
Burgermeister
1953

Fig. 7.



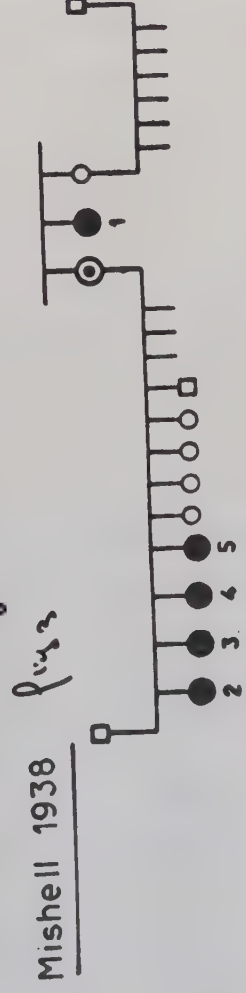
Perkins 1933

Fig. 1



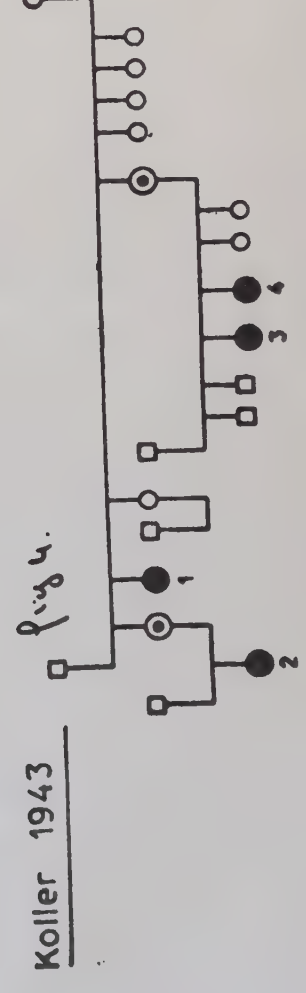
Pettersson - Bonnier
1937

Fig. 2



Mishell 1938

Fig. 3



Koller 1943

Fig. 4.

FEMINISATION TESTICULAIRE .

1 - Arbre généalogique de PERKINS (1933) . fig. 1

1-2. - Aménorrhée primaire . Absence de pilosité pubienne .
Morts respectivement à 64 et 71 ans .

3-5. - Aménorrhée primaire . Absence de pilosité pubienne .

La mère des propositus 3 et 5 n'avait ni pilosité
pubienne, ni pilosité axillaire . La grand-mère n'avait qu'une
pilosité sexuelle réduite .

2 - Arbre généalogique de PETTERSSON-BONNIER (1937) . fig 2

1. - Aménorrhée primaire probable .

2. - Aménorrhée primaire . Caractères sexuels secon-
daires féminins . Hernies inguinales bilatérales .

3. - Aménorrhée primaire . Caractères sexuels secon-
daires féminins . Hernies bilatérales .

4. - Aménorrhée primaire . Caractères sexuels secon-
daires féminins . Hernies bilatérales . Pilosité pubienne rare .
Organes génitaux externes féminins . Vagin de 3 cm, borgne .
Au toucher rectal, pas d'utérus .

5. - Aménorrhée primaire . Caractères sexuels secon-
daires féminins . Hernies bilatérales . Glandes génitales = testi-
cule (nombreuses cellules de LEYDIG) . Pas d'utérus . Organes
génitaux externes féminins . Vagin court et borgne .

6. - 14 ans, non réglée . Seins incomplètement dévelop-
pés . Pas de pilosité pubienne . Hernie inguinale droite . Présence

d'un testicule (cellules de LEYDIG) . Vagin court et borgne .

3 - Arbre généalogique de MISHELL (1938) . fig. 3

1. - Demi-soeur de la mère des cas 2 - 5 . Aménorrhée primaire .
2. - Aménorrhée primaire . Caractères sexuels secondaires féminins . Hernie inguinale bilatérale . Présence d'un testicule . Pas de pilosité axillaire et pilosité pubienne rare . Organes génitaux externes féminins . Vagin court et borgne . Pas de dégénérescence .
3. - Aménorrhée primaire . Pas de pilosité pubienne .
4. - Semblable à 2 et 3, mais pas d'examen histologique de la gonade .
5. - Stérilité . Rares poils pubiens, vagin court, pas d'utérus .

4 - Arbre généalogique de KOLLER (1943) . fig 4

1. - Aménorrhée primaire .
2. - Aménorrhée primaire . Caractères sexuels secondaires féminins . Poils pubiens rares . Pilosité axillaire manquante . Hernies inguinales bilatérales . Présence d'un testicule vérifiée par une ponction (spermatocytes et spermatozoïdes) . Organes génitaux externes féminins . Vagin n'admettant que la dernière phalange de l'index .
- 3-4. - Aménorrhée primaire .

5 - Arbre généalogique de SCHNEIDER et COLL (1952) . fig 5

1. - Aménorrhée primaire . Caractères sexuels secondaires féminins . Pas de pilosité axillaire . Rares poils pubiens . Organes génitaux externes féminins . Vagin court et borgne . Laparotomie : gonade dans la position d'ovaires, histologiquement sont des testicules (nombreuses cellules de LEYDIG) .

2. - Aménorrhée primaire . Caractères sexuels secondaires féminins . Hernie inguinale bilatérale . Histologiquement, la glande génitale est un testicule . Pas de pilosité axillaire, rares poils pubiens . Organes génitaux externes féminins . Vagin court et borgne .

3. - Analogue au cas 2, mais pas de hernie et pas d'examen histologique de la gonade .

4. - Aménorrhée primaire . Caractères sexuels secondaires féminins . Pas de pilosité pubienne . Vagin court et borgne .

5. - Aménorrhée primaire . Pas de pilosité pubienne .

6. - Aménorrhée primaire . Pas de pilosité sexuelle .

6 - Arbre généalogique de MORRIS (1953) . fig 6

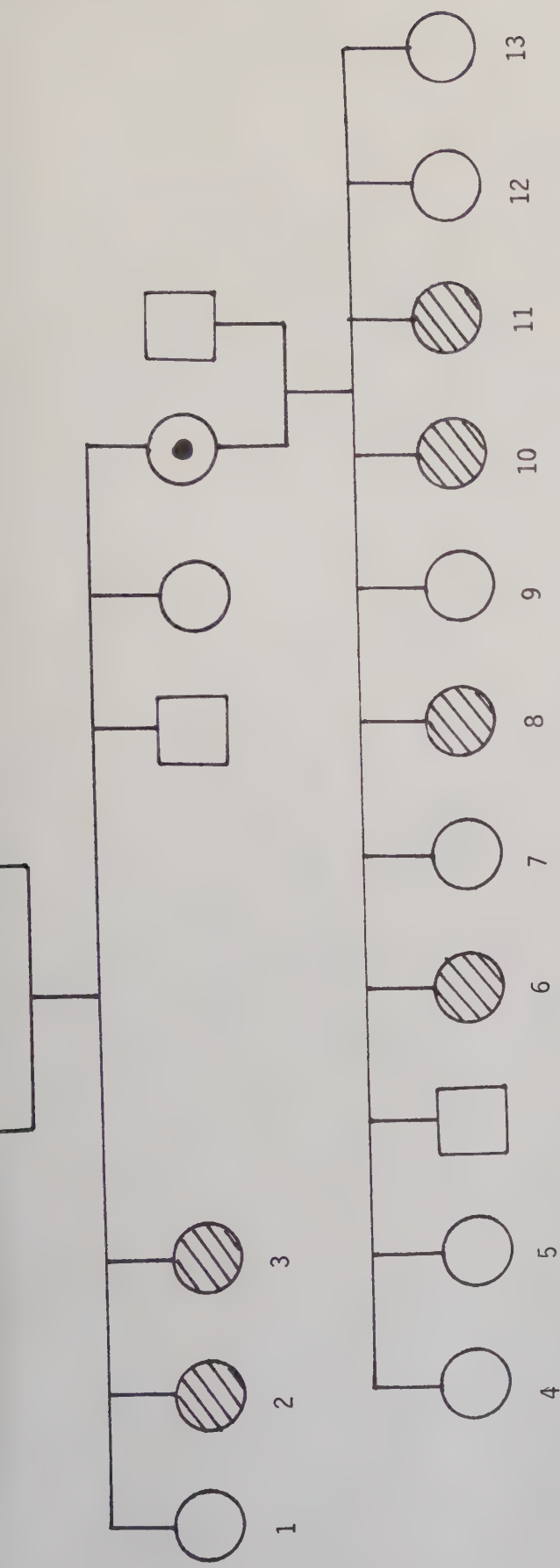
1-4. - Aménorrhée primaire .

5. - Aménorrhée primaire . Caractères sexuels secondaires féminins . Pas de pilosité pubienne . Laparotomie : Dysgerminome (à structure tubulaire) à gauche . Pas d'utérus, ni d'ovaires visibles . Organes génitaux externes féminins avec un vagin court et borgne .

7 - Arbre généalogique de BURGERMEISTER (1953) . fig. 7

1. - Aménorrhée primaire . Mariée sans enfants .
2. - Aménorrhée primaire .
3. - Aménorrhée primaire . Hernie inguinales, vagin court et malformé .
4. - Aménorrhée primaire . Hernie inguinale . Pas de pilosité pubienne ni axillaire . Organes génitaux externes féminins . Vagin de 5 cm . Pas d'utérus, ni d'ovaires . Testicules prélevé par laparotomie (cellules de LEYDIG abondantes) .
5. - Aménorrhée primaire . Hernie inguinale . Mariée, sans enfants .
6. - Aménorrhée primaire . Hernie inguinale . Absence de pilosité axillaire et pubienne . Organes génitaux externes féminins, mais infantiles . Vagin de 4 cm . Pas d'utérus, testicule (nombreuses cellules de LEYDIG, tubuli avec cellules de SERTOLI) .

BARNO	1962	3 g
HENRION	1963	2 g
RABEAU	1963	3 g
PION	1965	2 g
GNASSHIA	1966	4 g
BARTLETT	1968	4 g
NETTER	1969	2 g
PUJOL	1970	2 g
DE LA GARRIGUE	1971	3 g
JOUHARI	1971	2 g
VITSE	1972	3 g
STAHL et Coll	1973	3 g



N° 1 - 77 ans . Normalement réglée . 5 enfants .

N° 2 - 75 ans . Jamais réglée . Pas mariée .

Opérée de hernies inguinales bilatérales .

N° 3 - 69 ans . Testicule féminisant . Décédée en 1956 . Jamais réglée . Mariée . Pas d'enfant .

Opérée de hernies bilatérales .

N° 4 - 45 ans . Normale . 1 fille de 21 ans, mariée, 1 enfant .

N° 5 - 43 ans . Normale . 1 fille .

N° 6 - 39 ans . Jamais réglée . Mariée . Opérée de hernies bilatérales = testicules histologiquement normaux .

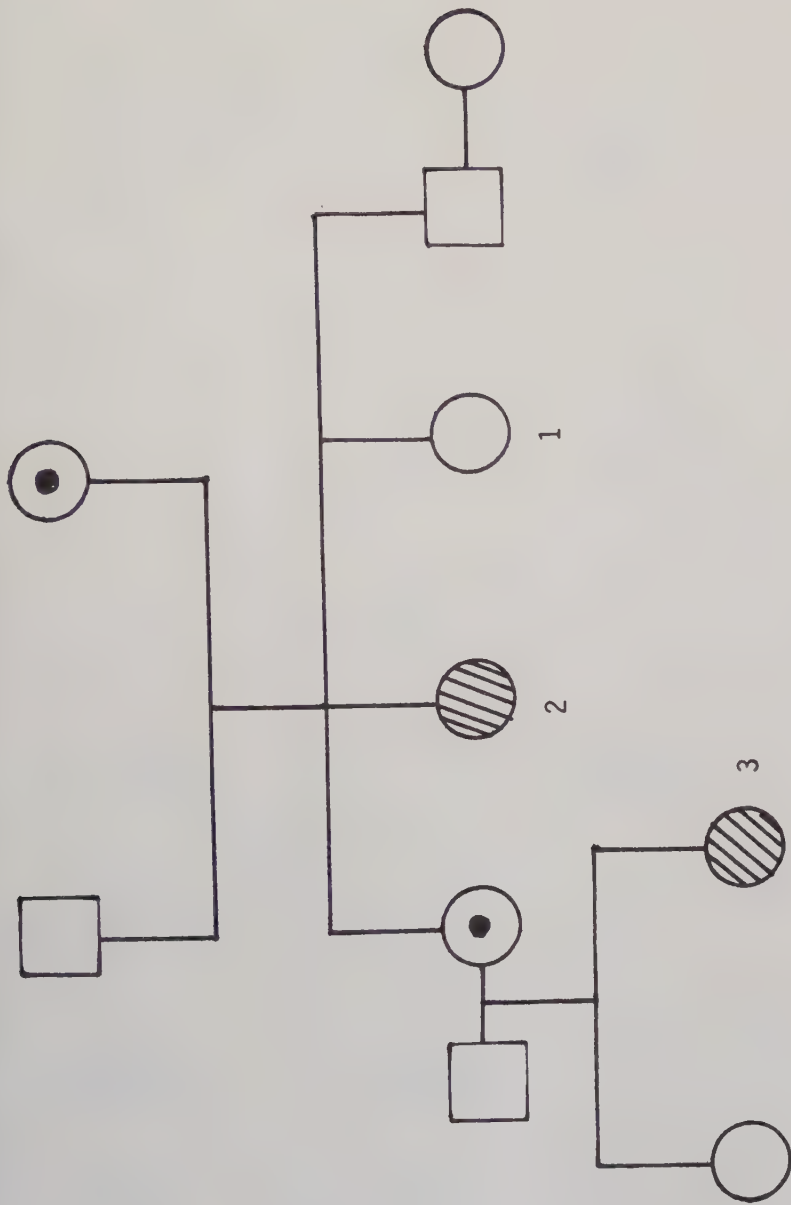
N° 7 - 9 - 12 - 13 - Femmes normales .

N° 8 - 35 ans . Jamais réglée . Mariée . Pas d'enfants .

N° 10 - 32 ans . Jamais réglée ; Hernies inguinales bilatérales = testicules féminisants normaux .

N° 11 - 30 ans . Aménorrhée primaire . Hernies inguinales

bilatérales = testicules féminisants normaux .

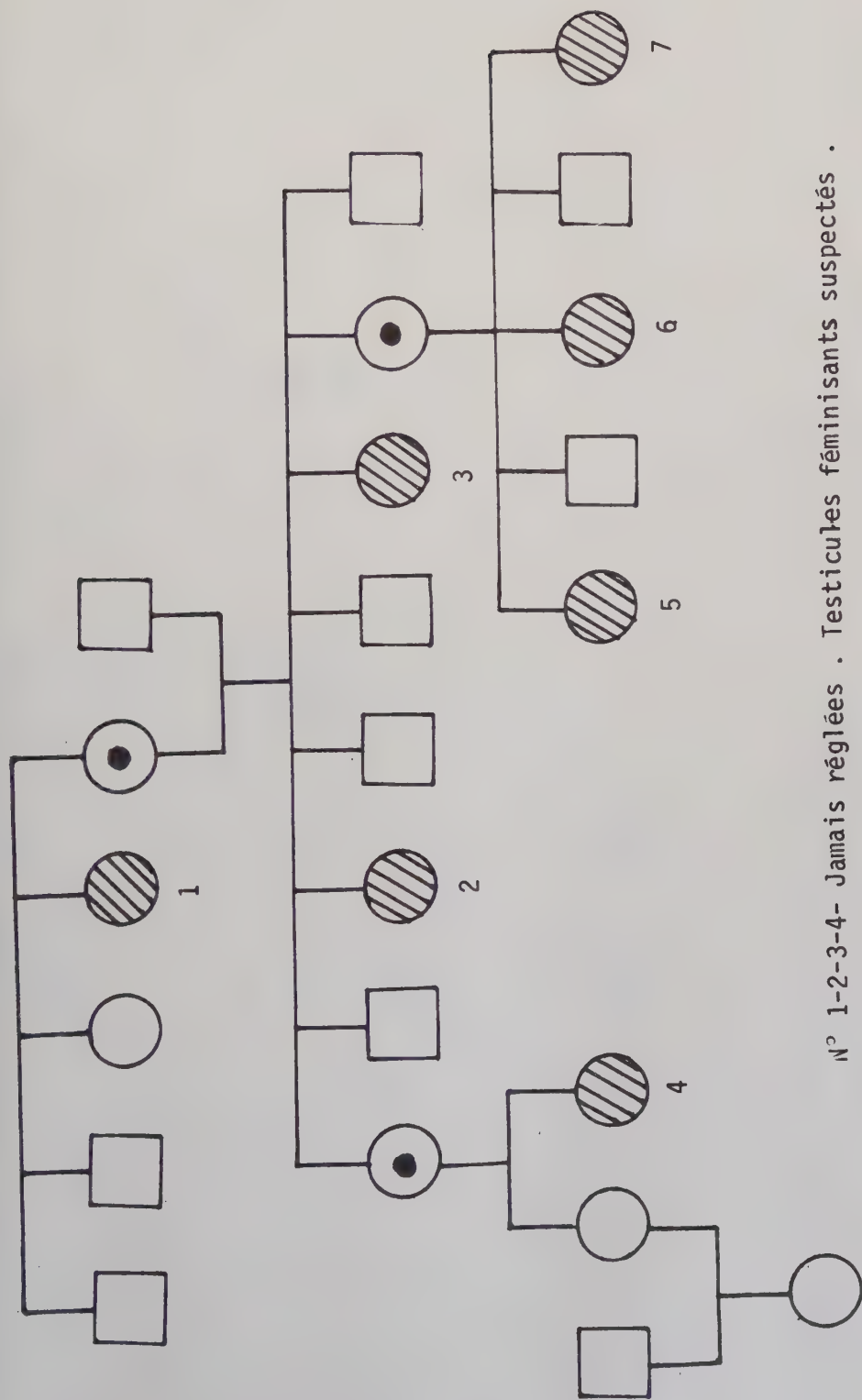


N° 1 - Religieuse . Opérée de hernies inguinales dès l'enfance .

N° 2 - Religieuse . Aménorrhée primaire . Non explorée .

N° 3 - 19 ans - Testicule féminisant . Opérée 2 fois (changement de sexe) .

Sexe chromatinien négatif - 44 XY .



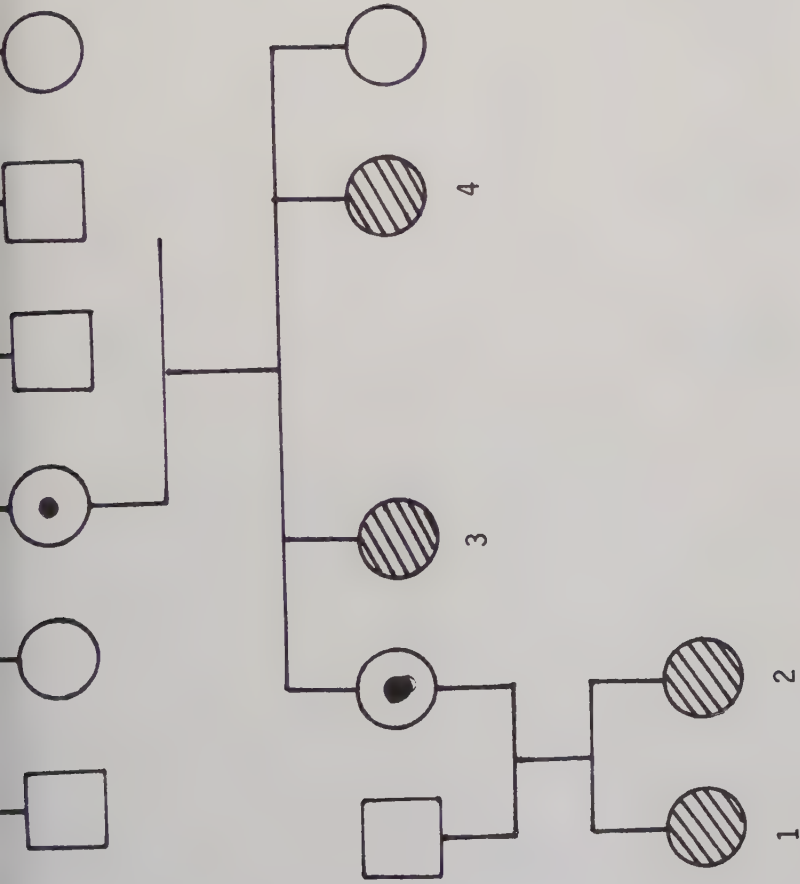
N° 1-2-3-4- Jamais réglées . Testicules féminisants suspectés .

N° 5 - 21 ans - Aménorrhée primaire . Opérée de hernies inguinales . Testicule féminisant .

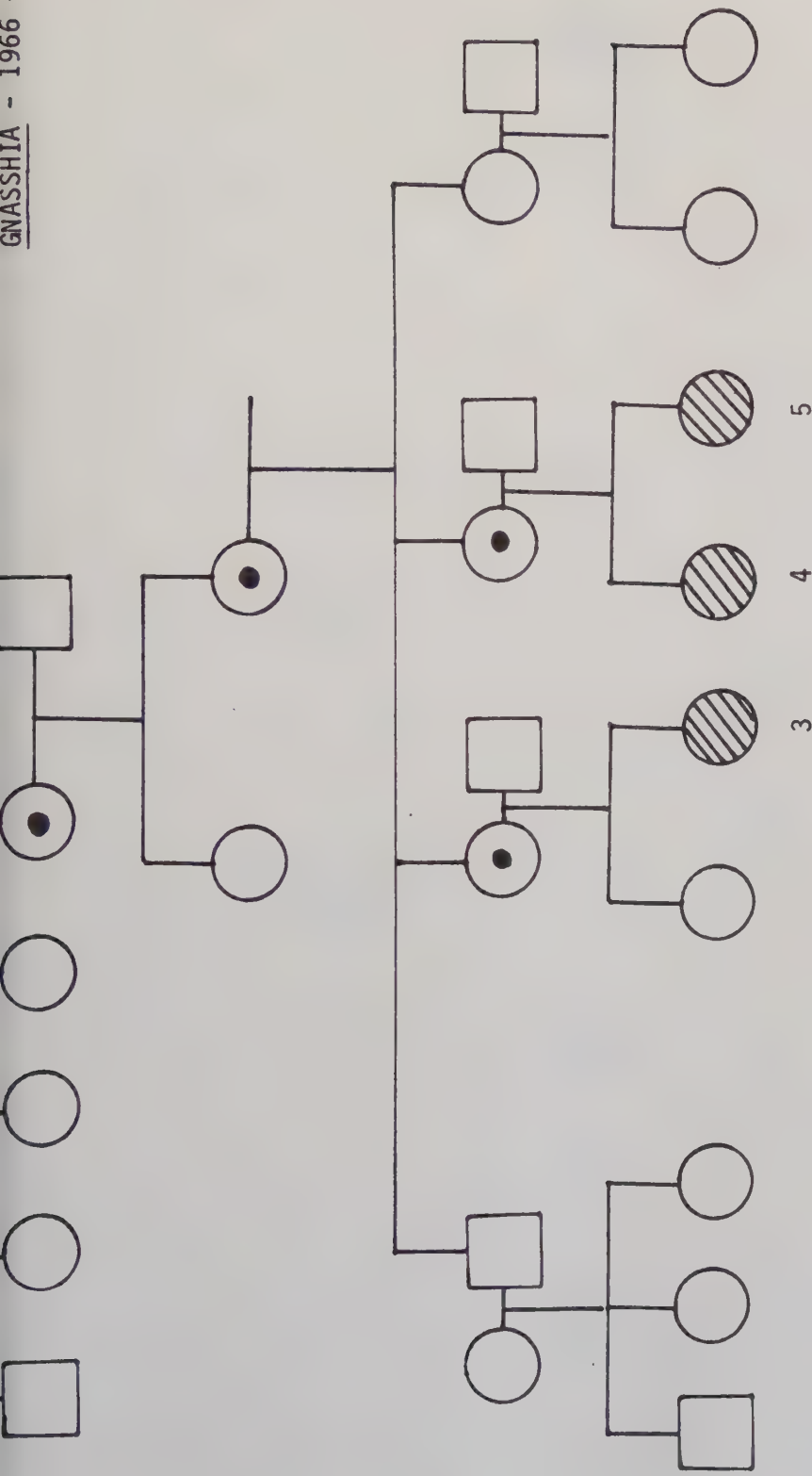
Sexe chromatinien négatif . Histologiquement normal .

N° 6 - 14 ans - Pas réglée . Hernies inguinales . Pas de poils . Sexe chromatinien négatif .

N° 7 - 4 ans - Hernie inguinale droite . Sexe chromatinien négatif .



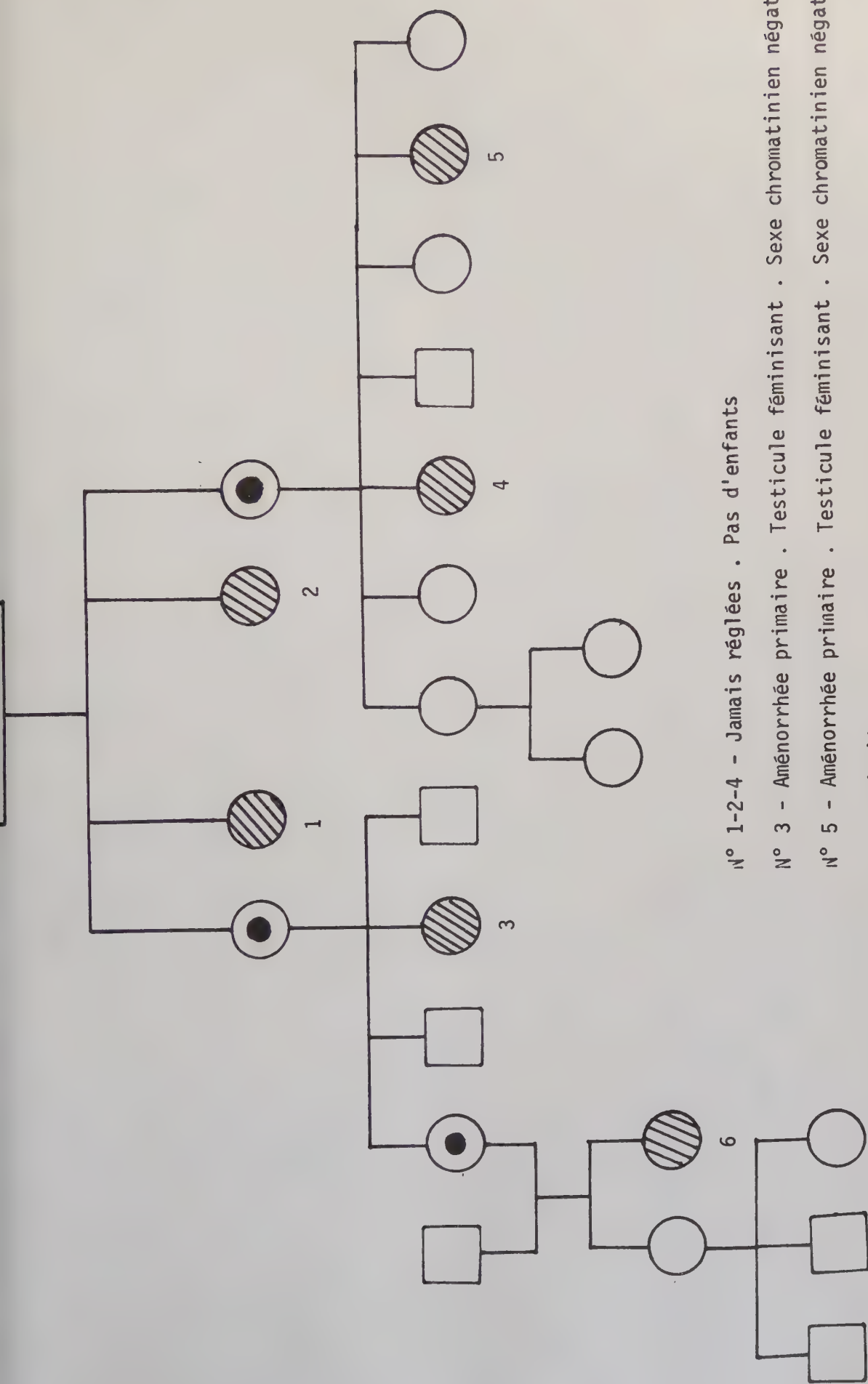
- N° 1 - 15 ans . Aménorrhée primaire . Pas de poil . Hernie inguinale gauche . Gonadectomie . Histologie normale .
- N° 2 - 16 ans . Aménorrhée primaire . Pas de poil . Hernie inguinale gauche . Gonadectomie . Histologie normale .
- N° 3 - 28 ans . Aménorrhée primaire . P1. A0. Vaginoplastie . Hernie inguinale gauche . Gonadectomie . Histologie normale .
- N° 4 - 22 ans . Aménorrhée primaire . P1. A0. Gonadectomie bilatérale . Histologie normale .



N° 3 - 17 ans - Nanisme et impubérisme . 1,33 . 29 Kg . Hernies inguinales à 3 ans . Ablation à l'âge de 3 ans = testicule féminin castré . Sexe chromatinien négatif .

N° 4 - 17 ans - Aménorrhée primaire . Absence de pilosité . Testicule féminin . Sexe chromatinien négatif .
46 XY . Histologiquement normal .

N° 5 - 13 ans - Diagnostic porté à la suite de l'enquête familiale
Aménorrhée . Absence de pilosité . Corpuscule de BARR négatif .



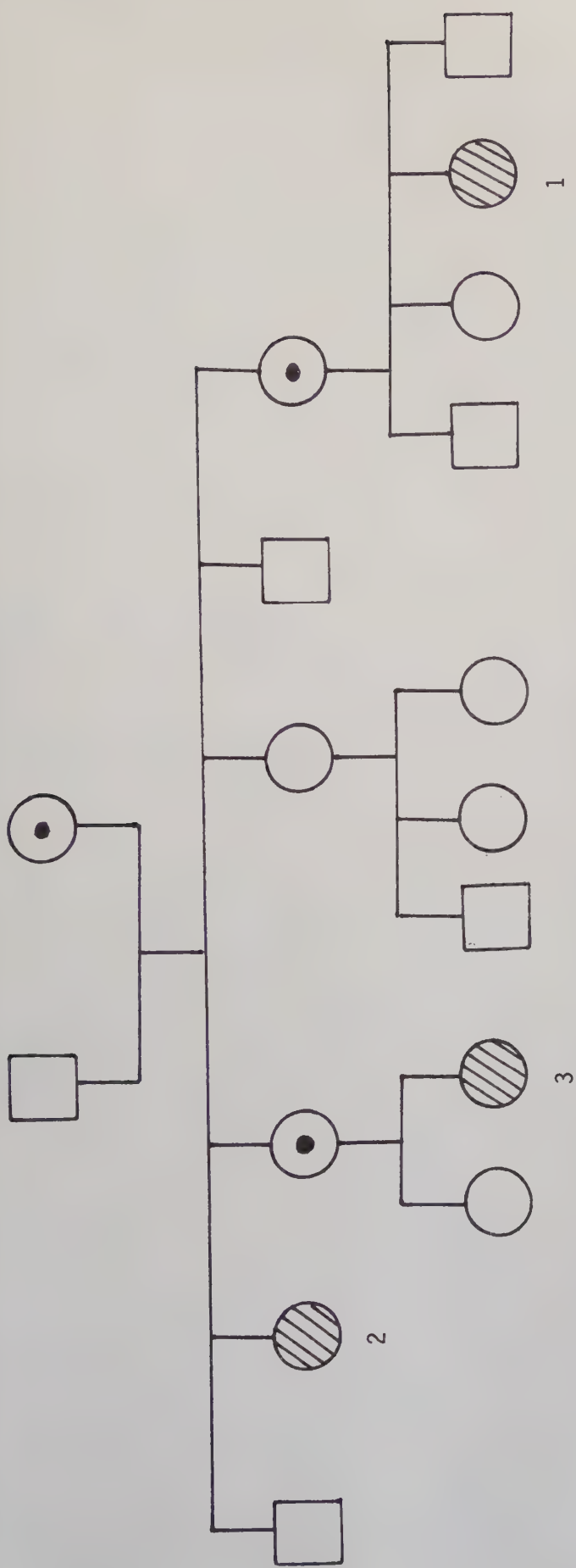
N° 1-2-4 - Jamais réglées . Pas d'enfants

N° 3 - Aménorrhée primaire . Testicule féminisant . Sexe chromatinien négatif

N° 5 - Aménorrhée primaire . Testicule féminisant . Sexe chromatinien négatif .

Mariée .

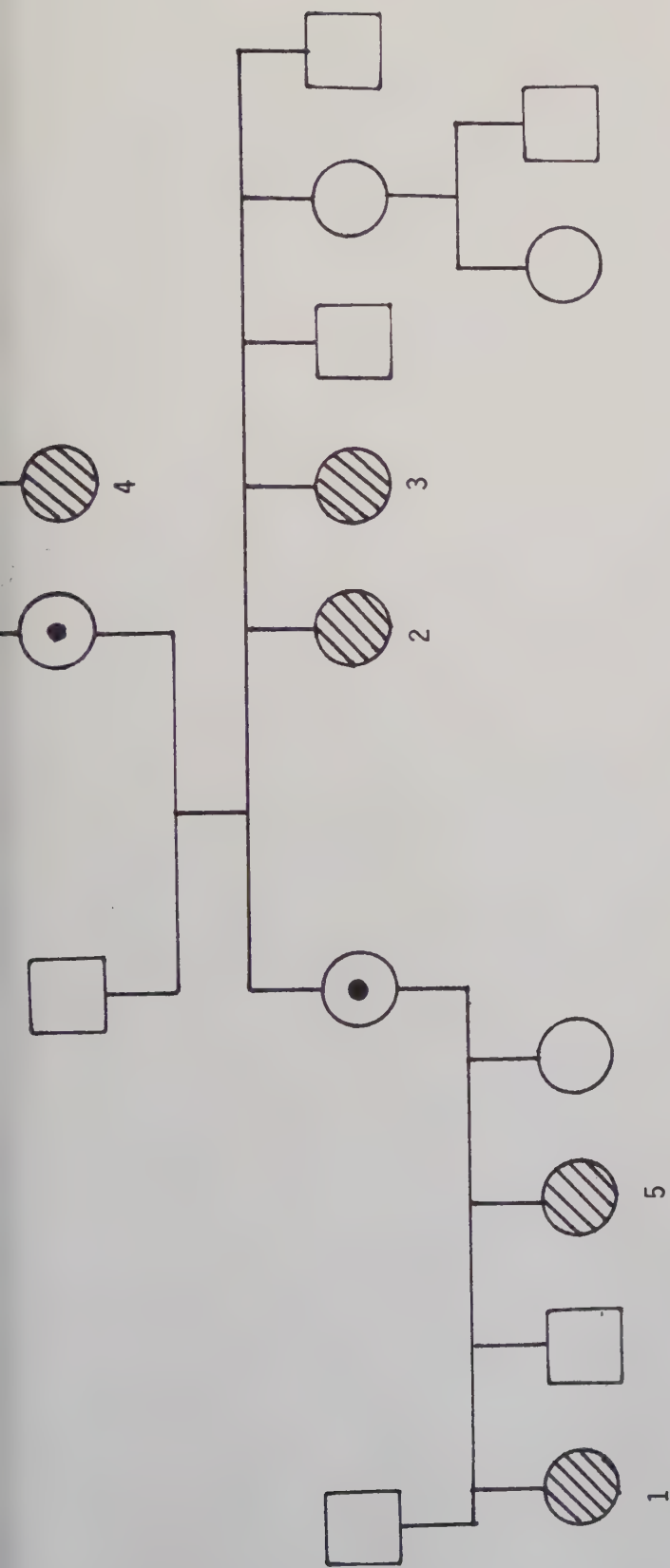
N° 6 - Testicule féminisant . Ablation : histologie = gonadoblastome .



N° 1 - Hernie inguinale . Caryotype XY . Testicule histologiquement normal . Agée de 3 mois .

N° 2 - 35 ans . Pas réglée . Pas d'enfant .

N° 3 - Hernie inguinale . Agée de 9 ans .



N° 1 - 20 ans - Aménorrhée primaire . Vagin 3 cm . Sexe chromatinien négatif . XY . 2 testicules . Pas de dégéné-

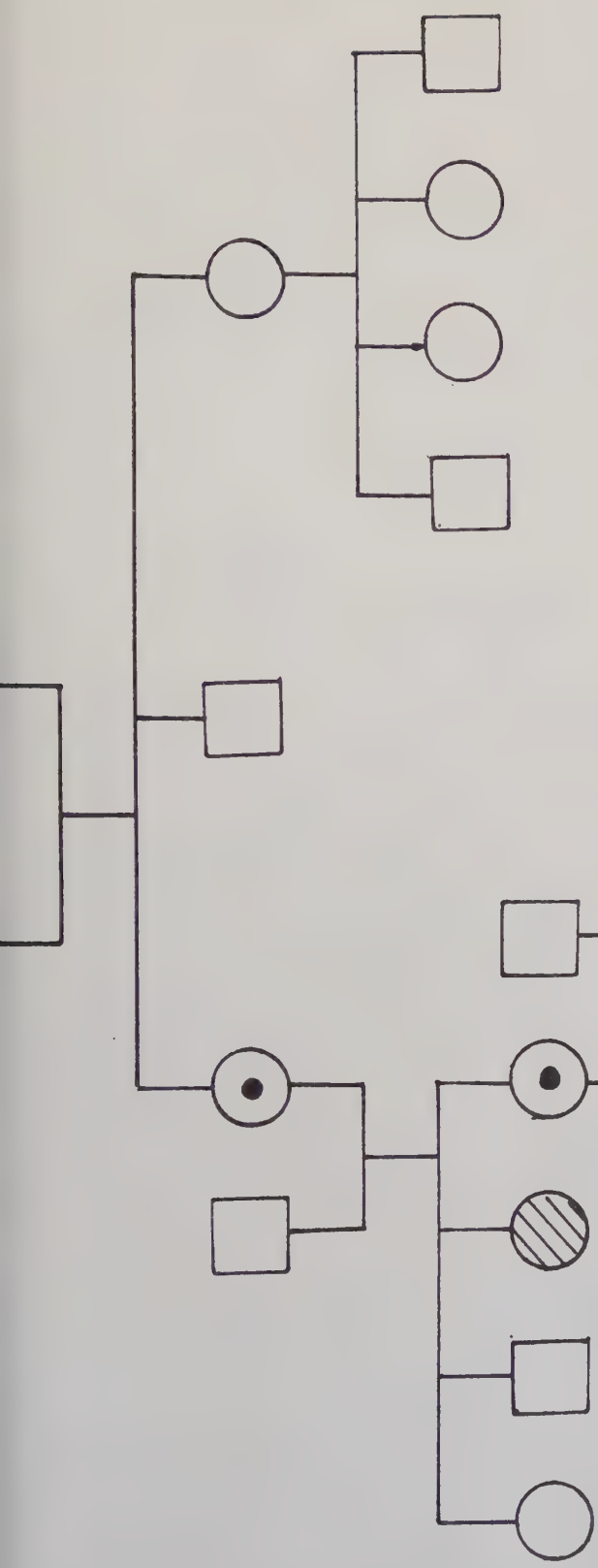
rescence .

N° 2 - - Aménorrhée primaire .

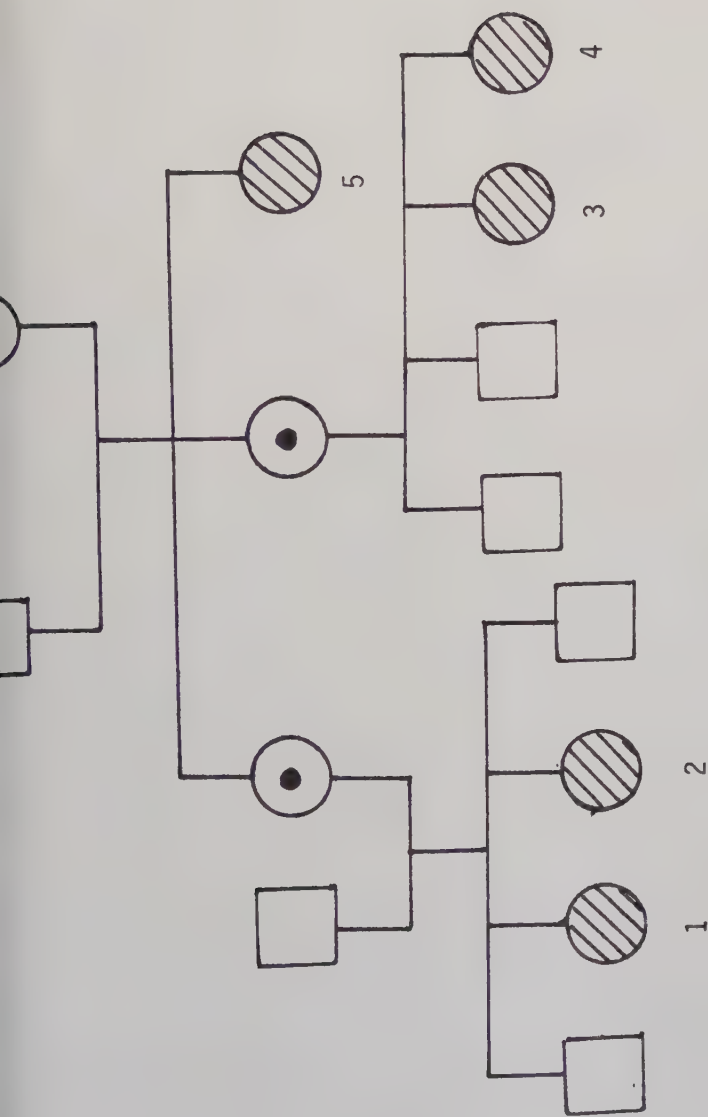
N° 3 - - Aménorrhée primaire . Décédée .

N° 4 - - Aménorrhée primaire .

N° 5 - 14 ans - Vagin 2 cm . Sexe chromatinien négatif . XY . Pas de laparotomie .



- N° 1 - 23 ans . Aménorrhée . Hernie bilatérale .
Gonadectomie bilatérale . Testicule féminin-
sant histologiquement normal .
- N° 2 - 1 an . Normale .
- N° 3 - 11 jours . Tuméfaction inguinale bilatérale .
Sexe chromatinien négatif . Caryotype XY .
Biopsie = Testicule histologiquement normal .



N° 1 - 13 ans . Aménorrhée primaire . Opérée à 5 ans . Testicule féminisant .

N° 2 - 18 ans . Aménorrhée primaire . Sexe chromatinien négatif . Caryotype XY .

N° 3 - 13 ans . Aménorrhée primaire . Opérée . Testicule féminisant histologiquement normal .

N° 4 - 18 ans . Aménorrhée primaire . Opérée en 1970 . Testicule féminisant histologiquement normal .

N° 5 - 41 ans . Opérée à 11 ans d'une hernie inguinale, ablation d'une gonade, réintroduction de l'autre dans l'abdomen . Testicule féminisant histologiquement normal .



DIAGNOSTIC POSITIF

Que le diagnostic soit évoqué chez une jeune fille aménorrhéïque et dépilée ou chez une fillette porteurs de hernie inguinale, les éléments du diagnostic positif sont les mêmes et se dérouleront en 3 temps .

1 - ETUDE DU SEXE GENETIQUE .

L'étude du frottis buccal selon la technique de BARR et MOORE permet de déterminer la présence ou non du corpuscule chromatinien .

- Chez l'homme normal, il n'y a pas de corpuscule chromatinien .
- Chez la femme normale, il y a présence d'un corpuscule contre la membrane nucléaire .

En cas de testicule féminisant, il y a absence de corpuscule de BARR, donc type masculin .

L'établissement du caryotype à partir de leucocytes sanguins, montrent dans tous les cas une forme 46 XY, soit un sexe génétique masculin .

EN RESUME : Sexe génétiquement mâle .

2 - L'EXPLORATION

L'exploration des organes génitaux internes sera réalisée par la coelioscopie ou la laparotomie exploratrice .

Dans les 2 cas, nous serons en présence d'un pelvis pratiquement vide.

Il n'y a pas d'utérus, pas de trompes . Les gonades sont soit en position abdominale, soit à l'orifice profond du canal inguinal, elles ne ressemblent pas à des ovaires, mais à des formations testiculaires .

3 - ENQUETE FAMILIALE ET ETABLISSEMENT DE L'ARBRE GENEALOGIQUE .

Cette enquête devra être systématiquement faite en présence d'un testicule féminisant, ne sera pas toujours couronnée de succès ou sera incomplète .

En effet les sujets convoqués refusent de se présenter ou de se soumettre aux examens que nous leur proposons, ce fut le cas pour l'une des soeurs de notre observation .

Cette enquête porte sur la lignée maternelle, du côté des tantes et grands-tantes des malades, chez les cousines issues de germain.

Cette enquête s'attachera à déterminer la notion d'aménorrhée, de stérilité et chez la mère des malades une dépilation partielle comme ce fut le cas dans notre observation .

Il est possible de faire le diagnostic très rapidement avec corpuscule de BARR . Caryotype .

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Nous serons bref sur ce chapitre, car le tableau clinique du syndrome du testicule féminisant, dans sa forme habituelle ne peut se confondre avec aucun autre .

Nous pouvons discuter un hermaphrodisme vrai mais le sujet possède alors par définition des gonades des 2 sexes ou un ovotestis . (Présence simultanée de tissu testiculaire et ovarien, ce dernier avec des follicules primordiaux) , ce qu'on ne retrouve jamais dans le testicule féminisant .

Le seul problème, en pratique, est d'éliminer une atrésie vaginale avec cornes utérines rudimentaires ou syndrome de ROKITANSKY - KUSTER - HAUSER .

ELEMENTS PERMETTANT DE DIFFERENCIER LE SYNDROME DE MORRIS

DU SYNDROME DE ROKITANSKY-KUSTER-HAUSER

	<u>TESTICULE FEMINISANT</u> <u>SYNDROME DE MORRIS</u>	<u>SYNDROME DE</u> <u>ROKITANSKY - KUSTER - HAUSER -</u>
<u>ESE</u>	Parfois plusieurs cas dans la même fratrie	Cas unique en général
<u>N</u>	- Développement statu-pondéral normal - Seins bien développés aréoles dépigmentées - Pilosités axillaire et pubienne clairsemées voire absentes - Méat urétral en situation normale - Cavité vaginale borgne - Gonades en position ectopique	- idem. - Seins bien développés - Pilosités axillaire et pubienne normales - Situation médio-vulvaire - Vagin absent ou cupule de quelques millimètres - Position normale
<u>ONNEMENT</u> <u>N</u>	Aucun stigmat	Normal
<u>OSCOPIE</u>	Aucun élément mullérien Gonades : testicules	Deux cornes utérines rudimentaires Trompes normales Gonades : ovaires
<u>GRAPHIE</u> <u>A-VEINEUSE</u>	Toujours normale	Anomalies fréquentes et mineures
<u>TIQUE</u>	- Chromatine sexuelle négative Caryotype 44 + XY	- Chromatine sexuelle positive Caryotype 44 + XX

ETUDE HISTOLOGIQUE

Nous envisagerons dans cette étude :

Les glandes sexuelles, leur situation, leurs aspects macroscopiques , puis les résidus wolffiens et les résidus mullériens et enfin leur aspect histologique .

1 - LES GLANDES SEXUELLES .

On peut les trouver à 3 endroits bien différents . Soit au niveau des grandes lèvres où elles représentent 2 tuméfactions bien visibles et palpables . Elles forment environ 10 à 15 % des cas .

Dans 50 à 55 % des cas, les glandes sexuelles sont inguinales, elles sont le plus souvent situées dans le canal inguinal, plus sont au niveau de son orifice externe ou même franchement pubien . Rarement elles sont en position inguino-crural .

Dans 35 % des cas, elles sont en position abdominale et disposées symétriquement soit au contact des orifices profonds des canaux inguinaux en avant et en dedans des vaisseaux iliaques externes, soit au niveau de la fossette ovarienne .

Dans le cas de Madame M.... les glandes sexuelles étaient en position abdominale au contact des orifices des canaux inguinaux (cf. compte-rendu de la coelioscopie pratiquée le 3 Mai 1972) .

Les gonades ont le plus souvent l'aspect, la taille et la consistance de testicules normaux . De 3 à 5 cm de long, elles sont revêtues d'une albuginée blanche nacrée lisse et sont contenues dans une vaginale.

Leur consistance est ferme et résistante . Parfois elles sont aussi plus petites, mesurant 2 cm sur 3 cm (GRANJON)(39) ou 1,5 cm sur 3 cm, c'est le cas pour notre observation .

On peut trouver dans le voisinage de ces gonades des petits kystes tels que l'a décrit MORRIS (63) dans sa statistique . Parfois, mais rarement , ils peuvent dépasser 5 cm de diamètre .

L'étude de son contenu quant à sa teneur en estradiol ne dépasse pas 0,5 micro-gramme pour cent ml (HENRION) (46) .

Il n'a pas été retrouvé de kystes dans notre observation .

2 - LES RESIDUS MULLERIENS .

Dans le tableau typique, ils sont absents .

On peut noter quelques exceptions .

- Petite trompe plus frange au voisinage du testicule pour NETTER (72) .
- Utérus rudimentaire (MORRIS (63), KENDALL (52)) .
- 2 canaux mullériens fusionnés (BRICAIRE, THOYER-ROZAT (15).
- Tissus myométrial (VITSE) (95) .

3 - LES RESIDUS WOLFFIENS .

Sont en général absents .

Certaines observations décrivent la présence d'un déférent ou d'un épидидyme d'aspect sensiblement normal ou atrésique et histologiquement atrophique (BARNO) (8) .

4 - ASPECT HISTOLOGIQUE .

Rappelons l'histologie du testicule féminisant que nous avons eu l'occasion d'observer .

“
Les 2 gonades sont de structure comparable, tubes séminifères de type infantiles perdu dans un stroma sarcomatoïde de type ovarien avec de place en place des lobules de cellules eosinophiles à cytoplasme large, à noyau central de type LEYDIG.

- A noter que la gonade gauche contient un très volumineux lobule de cellules Leydigiennes à tel point que l'on peut presque parler d'adénome Leydigien .

- Aucun signe histologique de dégénérescence .”

L'étude du testicule féminisant nous amène à étudier le testicule prépubère tel qu'on le rencontre chez l'homme normal .

TESTICULE PREPUBERE NORMAL .

En effet comme l'écrit NETTER (73), il ressemble en général au testicule prépubère normal .

Ainsi chez le garçon normal, au stade prépubère, c'est-à-dire entre 11 et 13 ans, nous trouvons :

Beaucoup de gonocytes dégénérés, ceux qui restent donnant les spermatogonies souches qui sont l'origine des lignées séminales .

Nous assistons à la formation du syncytium de SERTOLI qui ménagera plus tard, dans l'axe du tubule une lumière sans limite nette . Dès lors le tube séminifère est constitué, les cellules séminales se logeront dans la masse du syncytium et les spermatozoïdes tomberont dans la lumière lorsque la spermatogénèse sera établie .

Les cellules de la glande intertitielle proviennent de cellules du mesenchyme intertubulaire modifié, très abondantes chez le foetus et le jeune enfant, elles deviennent ensuite très rares, soit qu'elles s'atrophient, soit qu'elles prennent une attitude de repos qui les rend indiscernables au milieu des autres cellules conjonctives . Puis vers la 12ème année, elles réapparaissent pour atteindre leur nombre normal à la fin de la spermatogénèse ,

Au stade de pré-spermatogénèse les cellules de LEYDIG sont nombreuses et prennent leur complet développement à la fin de cette période .

Dans le cas de testicule féminisant l'aspect histologique des gonades se rapprochent plus de l'aspect du testicule prépubère normal que de l'aspect histologique du testicule normal .

Rappelons brièvement l'aspect histologique testiculaire adulte .

Les tubes séminifères sont formés d'une membrane sur laquelle s'implante :

- Les cellules de SERTOLI

- Les cellules séminales : Spermatogonies

Spermatocytes 1

Spermatocytes 2

Spermatides

Spermatozoïdes .

Le tissu conjonctif est formé de cellules fixes, de fibres conjonctives et élastiques, de mastocytes et de cellules interstitielles ou cellules de LEYDIG .

Dans le testicule féminisant l'étude du testicule prépubère est plus rare . Leur aspect comme nous l'avons dit se rapproche de celui du testicule prépubère normal . L'aspect histologique est normal pour l'âge . (étude réalisée lors de l'ablation accidentelle des gonades) .

On trouve de petits tubes séminifères, sans lumière, constitués par des cellules basales et des cellules de LEYDIG dans le stroma interstitiel .

Dans le cas de testicule féminisant adulte, l'aspect histologique est très différent de l'aspect histologique adulte, il montre presque constamment l'image d'un testicule prépubère avec certaines particularités .

1 - LES TUBES SEMINIFERES .

Rares par endroit, ailleurs ils sont groupés en amas formant de véritables adénomes tubulaires, cet aspect histologique est assez fréquent, puisque SCORZA les décrit 13 fois sur 21 cas ; MORRIS 23 fois sur 82 cas et HAUSER 30 fois sur 128 cas . Il s'agit de tumeurs bénignes facilement énucléées du reste de la glande . (97-63-45) .

Le plus souvent les tubes séminifères ne possèdent pas de lumière centrale ou alors elle est très réduite car le tube est rempli :

- soit de cellules de SERTOLI sans éléments de la lignée germinale .
- soit de cellules indifférenciées donnant parfois l'aspect d'un syncytium .

Il n'y a pas en règle de cellules de la lignée germinale, pourtant il a été décrit quelques cas montrant des :

- spermatogonies : GRANJON (39) .
LUBS (59) .
HAUSER (45) .
- spermatocytes : KOLLER - TAILLARD (89) .
- spermatozoïdes : KOLLER - TAILLARD (89) .

2 - LE TISSU INTERSTITIEL .

Outre le tissu conjonctif qui subit peu de variations, les cellules de LEYDIG sont presque toujours très hyperplasiques .

Cette hyperplasie se retrouve pratiquement dans tous les comptes rendus histologiques .

Elles remplissent la totalité des espaces intertubulaires sans cependant former de véritables adénomes .

On ne retrouve pas dans le cas de testicules féminisants de cristoïdes de REINKE, contrairement aux adénomes leydigiens .

EN RESUME .

L'on peut dire que l'aspect microscopique du testicule féminisant avant la puberté se rapproche étroitement de celui du testicule normal à cette époque .

Que l'hyperplasie des cellules de LEYDIG et les rares cellules souches visibles, font penser à l'aspect involutif d'un testicule prépubère .

Les risques de dégénérescence des gonades en position ectopique, nous amène à envisager le risque encourru par ces femmes et la conduite à tenir .

**POTENTIALITE MALIGNE
DE LA GONADE**

Avant d'envisager le cas du testicule féminisant, voyons tout d'abord quels sont les risques de dégénérescence du testicule chez l'homme .

Il faut retenir que la dégénérescence du testicule en position normale est rare .

ELLE REPRESENTE :

1 à 3 % des tumeurs de l'homme selon CABANNE (17) , MOSTOFFI (71) .

2,09 % des tumeurs de l'homme pour DE LA PENA (77) .

Ces tumeurs sont responsables de 0,50 à 0,60 % des morts par cancer chez l'homme .

1 % de ces tumeurs sont bilatérales .

Dans le cas de testicules en position ectopiques, le taux de dégénérescence n'est pas le même, il semble plus élevé selon la majorité des auteurs .

Ils ne sont pourtant pas tous unanimes .

W.A. CAROL (18) en 1949, affirme qu'une enquête lui a démontré que 76 % au moins des urologues d'Amérique du Nord n'avaient pas observé de tumeur sur testicule ectopique .

DE LA PENA (77) dénie toute influence à l'ectopie testiculaire sur le développement du cancer .

GUILLEMINET (41) en 1949 est tout aussi évasif .

Cependant la plupart des auteurs accusent l'ectopie testiculaire .

En 1906, CHEVASSU (21) parle d'une fréquence 15 fois plus grande de dégénérescence en cas de testicule ectopique .

AUROUSSEAU (7) parle de 10 % en 1926 .

GILBERT et HAMILTON (36) en 1940, trouvent 11 % de dégénérescence ectopique, soit une fréquence 48 fois supérieure .

DEAN (25) en 1951 trouve 15 % de dégénérescence soit une fréquence 45 fois plus grande .

LINKE (56) en 1959 trouve 18,75 % de dégénérescence sur testicule ectopique .

COLLINS et PUGH (23) en 1964 parlent de 5,9 % .

MARTIN-RAIN (61) en 1974 pensent que le risque de dégénérescence est 14 fois plus grand .

DANS LE CAS DE TESTICULE FEMINISANT .

La position ectopique et la structure histologique des gonades, les prédisposent à la dégénérescence .

Les estimations des différents auteurs s'échelonnent entre 5 et 20 % .

NETTER (72) l'estime à 9 % .

HAUSER (45) l'estime à 8 %

MORRIS (62) en 1953 l'estime à 8,5 %.

MORRIS et MALESH (63) en 1963, pensent que plus le sujet est âgé, plus le risque de dégénérescence est grand .

Sur 50 cas concernant des sujets dont l'âge est supérieur à 30 ans, ils constatent 22 % de dégénérescence .

DEWHURST (29) en 1971, l'estime à 5 % et pense que la statistique de MORRIS est un peu forte .

24,6 % de ces tumeurs sont bilatérales dans le testicule féminisant . Ces statistiques portent sur des cas isolés .

Si nous nous reportons aux cas familiaux de testicule féminisant avec étude généalogique :

MORRIS (62) en 1953 rapporte 1 cas de dégénérescence testiculaire sur 3 générations .

BARTLETT (11) en 1968, rapporte 1 cas de dégénérescence testiculaire chez un sujet de 24 ans, sur 3 cas prouvés portant sur 5 générations .

DESPHANDE (27) en 1965 rapporte 1 cas sur 4 soeurs .
Le sujet avait 42 ans .

Notre observation en 1972, nous permet de découvrir 2 cas de dégénérescence sur 4 observations . Les sujets ayant respectivement 59 et 57 ans .

Ainsi sur les 19 cas familiaux colligés, nous pouvons noter 5 cas de dégénérescence survenu dans 4 familles.

De plus on ne note qu'une seule fois plus de 1 cas de dégénérescence ,

COMMENT EXPLIQUER CETTE SUSCEPTIBILITE A LA CANCERISATION DE LA
GONADE ECTOPIQUE ?

P. PETIT écrit :

" Cette prédilection n'est pas due au siège anormale de la glande, mais paraît liée à la fréquence plus grande des inclusions cellulaires embryonnaires, au sein de ces testicules malformés . L'abaissement ne peut donc pas prévenir l'apparition de cette complication qui est rare " .

EN RESUME .

Nous pouvons dire que le risque de ~~dégénérescence~~ des gonades chez le testicule féminisant est grand .

Il est peu lié aux cas familiaux et le risque de voir dégénérer d'autres cas dans la même famille, n'est pas fondé .

Il semble beaucoup plus être du à l'âge et à la structure histologique des gonades qu'à leur anomalie de position .

ETUDE GENETIQUE

La revue des cas familiaux que nous venons d'évoquer à partir des arbres généalogiques publiés, la fréquence des atteintes familiales plaident en faveur d'une transmission héréditaire .

- MORRIS en 1953 retrouve 19 cas familiaux sur 82 observations . (62) .
- NETTER retrouve 31 cas sur 87 observations . (72) .

L'affection touche souvent plusieurs " soeurs " au sein d'une même fratrie .

- 2 soeurs : GRANJON - YANNOTTI en 1957 .(39) .
 - NETTER en 1958 . (72) .
 - ZUSPAN en 1960 . (102) .
 - SOUTHERN en 1961 . (86) .
 - GUTZU en 1967 . (44) .
 - MINON - ALVAREZ en 1967 . (69) .
- 3 soeurs : GUILLEMIN en 1952 . (40) .
 - CAVALLERO en 1953 . (19) .
 - NETTER en 1958 . (72) .
 - CORNET en 1963 . (24) .
- 4 soeurs : DESPHANDE en 1965 . (1 tératome malin: 42 ans) .
(27) .

Les sujets atteints étant stériles, la transmission ne peut se faire par voie directe . Cette transmission se fait par voie indirecte génétique à travers la lignée maternelle comme le prouve la

haute fréquence de l'atteinte des grandes tantes et des tantes maternelles .

Un autre élément en faveur de la transmission maternelle est constitué par la dépilation axillo pubienne ou un retard de la ménarchie notés dans quelques cas chez la mère des malades qui sont apparemment saines, elles ont une fonction et une différenciation génitale normale .

Le gène responsable du testicule féminisant n'est donc pas semble-t-il entièrement inactif chez la femme hétérozygote . Son expression est simplement modifiée par le sexe et ceci paraît être pour certains la meilleure explication .

LE SEXE GENETIQUE .

Le sexe chromatinien est négatif, il n'y a pas de corpuscule de BARR .

Les sujets atteints de testicules féminisants ont un sexe génétique masculin, c'est-à-dire 46 XY .

Il semble toutefois qu'il existe des observations de testicules féminisants à caryotype anormal .

- Translocation - mosaïque - trisomie .

Cela n'est pas la règle en général, il existe habituellement aucune anomalie chromosomique .

Le mode exact de transmission génétique n'est pas encore élucidé .

En effet, les filles sont indemmes, mais transmettent la tare à la moitié de leurs filles de façon latente et à la moitié de leurs filles de façon apparente, réalisant le syndrome du testicule féminisant .

Il existe 2 thèses actuellement pour expliquer le mode de transmission :

La localisation du gène pathologique se prête en effet à 2 sortes de possibilités :

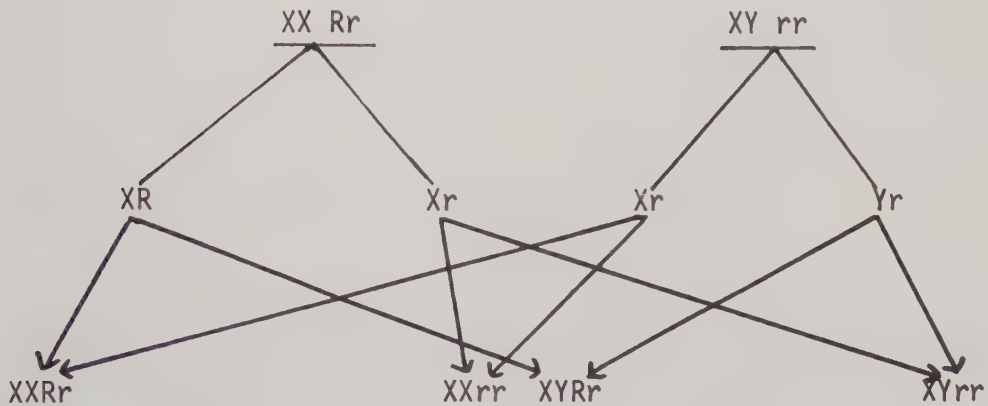
- Celle de l'hérédité autosomique, c'est-à-dire non liée au sexe, dominante et limitée au sexe .
- Celle de l'hérédité gonosomique, c'est-à-dire liée au sexe, et en l'occurrence au chromosome X .

1 - THEORIE DE LA TRANSMISSION PAR UN GENE AUTOSOMIQUE DOMINANT .

Ce mode de transmission se baserait sur l'existence d'un gène autosomique dominant R supprimant les réponses tissulaires aux androgènes et un gène récessif r déterminant la réponse normale, on se trouverait ainsi en présence de 4 formules .

- XX Rr : conductrice hétérozygote " hairless woman " .
- XX rr : femme normale .
- XY rr : homme normal .
- XY Rr : testicule féminisant .

Ainsi l'union d'une femme hétérozygote avec un homme sain donnerait le résultat suivant, les lois de l'hérédité dominante .



Ainsi nous obtenons le pourcentage suivant :

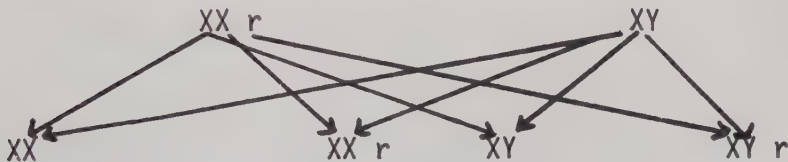
- XX Rr 25 % ---- femme hétérozygote-transmettrice .
- XX rr 25 % ---- femme normale .
- XY rr 25 % ---- homme normal .
- XY Rr 25 % ---- testicule féminisant .

Ce pourcentage se rapproche de celui retrouvé au cours de la théorie de l'hérédité récessive liée au chromosome X d'où la difficulté de trancher entre les 2 théories .

II - TRANSMISSION PAR UN GENE RECESSIF LIE AU CHROMOSOME X .

La mère du testicule féminisant, porteuse du trait, est soit cliniquement saine, soit parfois à une pilosité axillaire et pubienne diminuée et parfois un retard de la ~~mén~~archie . Ce qui prouverait que le gène responsable du testicule féminisant n'est pas totalement inactif chez la femme hétérozygote .

- Ainsi, si nous prenons une femme porteuse de ce gène récessif nous obtenons :



Soit : 1/4 de femme saine .

1/4 de femme porteuse du gène récessif .

1/4 d'homme sain .

1/4 de testicule féminisant .

On a essayé de fournir la preuve de cette nécessité liée au sexe par l'étude d'autres anomalies que l'on sait de façon certaine liée au chromosome X : il en est ainsi pour - l'hémophilie - le daltonisme - le groupe sanguin Xg qui est le seul système de groupe érythrocytaire à ne pas être porté par un autosome .

Pour résoudre ce problème de l'hérédité gonosomique, on s'adresse aux groupes érythrocytaires, aux groupes sériques, aux données de l'enzymologie, aux gènes marqueurs du chromosome X .

1 - Groupes érythrocytaires .

- système ABO, ces antigènes peuvent être trouvés non seulement, à la surface des globules rouges, mais aussi éventuellement dans les sécrétions salivaires .

- système LEWIS : Ag Le at

Ag Le a

- système Rhésus caractérisé par 3 couples de gènes allèles:

Dd :

• •

Cc : selon FISCHER et RACE

• •

Ee :

- système MNSs :

• •

- système P : analogue au système AB0

•

- systeme Luthéran :

- systéme Kell

- systeme Duffy

- systéme Kidd :

: analogue au système Rh

- système Xg :

Dans le système Xg, le gène responsable de la présence du facteur Xg^a est porté par le chromosome X ainsi 87 % des femmes et seulement 64 % des hommes sont Xg^{a+} .

Le système Xg est le seul système de groupe sérique à ne pas être porté par un autosome. Il est situé sur le chromosome X en un point probablement fixé à l'extrémité de son bras court. Dans ce système on ne connaît qu'un antigène appelé Xg^{a+} .

2 - Groupes sériques.

La structure des protéines plasmatiques est sous contrôle génétique :

- on distingue les groupes d'immuno globulines :
 - groupe Gm
 - groupe INV
 - système Isf
- les groupes de lipoprotéïnes :
 - système Ag (1961) .
- les groupes sériques à définition électrophorétique :
 - haptoglobine
 - transferrine

3 - Données de l'enzymologie :

- LDH
- pseudocholinestérase

4- Gènes marqueurs du chromosome X :

L'association de l'un d'entre eux au propre gène de la non réceptivité du testicule féminisant a été particulièrement étudiée pour fixer ou non l'assujettissement de ces anomalies :

- Par NILLSON - SUKUMARAN et SHAH pour l'association au gène de l'hémophilie . (88) .
- Par LENZ - JACOBS - SOUTHREN - AUBERT et ARROYO pour l'association avec le gène responsable du daltonisme . (55-86-5) .
- Par R. SANGER et R.R. RACE pour l'association au groupe Xg . (83) .

A propos de cette théorie génétique, voici quelques exemples qui permettent de l'étayer .

- NILLSON rapporte le cas d'une fillette de 16 mois atteinte de testicule féminisant et d'hémophilie A . (88) .
- Le frère est sexuellement normal et hémophile . La transmission s'est faite par le grand-mère et la mère dont le frère est hémophile .

- LENZ rapporte en 1957 un sujet présentant une achromatopsie et un testicule féminisant . (55) .

- SOUTHERN rapporte le cas de 2 testicules féminisants associé à un daltonisme . (86) .

- STEWART révèle le cas de 2 testicules féminisants associés à un daltonisme . (87) .

- MORRIS note un cas de testicule féminisant associé à un dyschromatopsie partielle existant aussi chez 2 frères . (63) .

- AUBERT et ARROYO, sur 8 cas de testicules féminisants en 4 générations, dénombrent 1 testicule féminisant associé à un daltonisme, les 2 autres testicules féminisants de la même fratrie ne présentant pas de troubles de la vision des couleurs . (5) .

- BOCZKOWSKI en 1968, étudie 13 personnes atteintes de testicules féminisants sur 8 familles . (12) .

+ Il étudie le caryotype de 9 cas . Il est toujours 46 XY .

+ Il étudie la vision des couleurs des 8 familles .

+ Il étudie les groupes sanguins (y compris) Xg dans 7 familles .

A partir de cette étude poussée, il ne peut en tirer de conclusion quant au mode de transmission, autosomique ou lié au chromosome X .

- RUTH - SANGER et R.R. RACE en 1969 publient une étude portant sur 49 cas de testicules féminisants et 170 de leurs parents (83) .

Les auteurs pratiquèrent des tests de liaisons espérant démontrer ainsi le mode d'hérédité .

Testicules féminisants + achromatopsie	:
"	:
" + hémophilie	: Gène marqueurs du
"	:
" + groupe sanguin Xg	: chromosome X .

Ces tests pouvaient établir que la tare était liée à l'X, ou situées sur les autosomes, mais aucun résultat positif n'a pu être retiré de cette étude .

Les tests de liaison utilisant les groupes sanguins laissent entier le problème du mode de transmission et cependant les auteurs estiment que la meilleure interprétation serait celle donnée par MAC KUSICK en 1967, à propos de la famille rapportée par GAYRAL ou la liaison au chromosome X apparait comme la meilleure théorie dans la transmission du Syndrome . (60) .

Dans cette famille en effet, on note chez une femme :
soeur, mère, grand-mère de testicule féminisant un sein droit plus petit que le sein gauche, pas de pilosité à droite de la ligne médiane.
Ce qui évoque un trouble de la réceptivité de cette femme .

Cette femme :

- a une fille chez laquelle fut découvert un testicule féminisant .
- a une fille conductrice .
- a une fille normale, mère de 3 enfants .

Pour comprendre ces faits la meilleure explication est celle d'un gène récessif ou incomplètement récessif lié à l'X .

Les femmes hétérozygotes, conductrices de la tare, ont des manifestations cliniques qui sont inégales de l'une à l'autre . Ceci suggère que le gène responsable est bien lié au chromosome X .

Dans l'état actuel de nos connaissances, il semble impossible de trancher entre une transmission selon le mode autosomique dominant ou selon le mode récessif lié au chromosome X, bien que plusieurs arguments semblent plaider pour cette dernière hypothèse .

Ainsi si l'on établit la carte factorielle de l'X, 120 génopathies lui sont liées. Plus les gènes sont rapprochés, plus ils ont de chance d'être associés(Linkage) et ceux ci se transmettent de génération en génération, créant une génopathie dominante .

De plus il faut tenir compte des recombinauts, ce phénomène est sous la dépendance des crossing over .

On conçoit aisement que 2 gènes situés sur le même chromosome, ont d'autant plus de chance d'être séparés que la distance qui les sépare est grande .

Il existe une règle de proportionalité entre le pourcentage des recombinants et la distance intergénique .

Les études de Linkage aboutissent à 3 conclusions :

Ou bien l'on peut retenir un Linkage, ce qui encourage à poursuivre les études familiales dans le même sens pour tenter de préciser la distance intergénique .

Ou bien l'on peut exclure le Linkage .

Ou bien il n'est pas possible de se prononcer, le nombre de recombinants étant supérieur à 25 % .

ETUDE BIOCHIMIQUE

Elle n'est pas nécessaire en général au diagnostic de l'affection, mais les recherches biochimiques qui ont été pratiquées ont fait avancer la connaissance de la maladie et la physiopathologie .

La question était de savoir si le testicule féminisant sécrétait des androgènes, si ces androgènes étaient normaux et quels étaient leurs métabolismes .

L'étude de la courbe ménothermique est monophasique .

Quant aux frottis vaginaux, ils montrent des signes d'imprégnation estrogénique avec un taux de 30 à 40 % de cellules kératinisées, ils ne subissent pas de variations cycliques .

La valeur fonctionnelle des testicules dans le syndrome de testicule féminisant a été fortement discutée, il semble qu'actuellement le doute ne soit plus permis car l'on possède les preuves de l'activité hormonale du testicule féminisant .

1 - DOSAGES HORMONAUX DE BASE .

Ces testicules sécrètent dans la majorité des cas des estrogènes et des androgènes .

1 - DOSAGES URINAIRES .

Dès 1938, MISCHELL évoque la possibilité d'une sécrétion testiculaire .

- ESTROGENES .

Le chiffre d'élimination urinaire des estrogènes avant castration sont compris : - soit entre 2 et 3 microgrammes/24 heures , ce qui est normal pour un homme .

- soit entre 10 et 15 microgrammes/24 heures, ce qui est moyen pour une femme en phase folliculaire .

- Après castration, on note un effondrement des taux d'estrogènes .

Cette chute peut être confirmée par l'étude des frottis vaginaux, ce qui entraîne une diminution de l'indice eosinophile et une diminution des cellules basales externes .

- Au cours de notre étude nous avons réalisé 15 jours après la gonadectomie un dosage des estrogènes, ce qui donne 15 microgrammes/24 heures .

Cette chute porte sur les 3 estrogènes : estrone - estradiol - estriol (BARNO) (8) .

- LES 17 CETO-STEROIDES .

+ Ils sont à un taux normal pour un homme .

+ Ils sont à un taux un peu élevé pour une femme .

Ils se situent entre 10 et 15 milligrammes/24 heures avant la castration .

La différenciation chromatographique montre une prédominance en androstérone et en étiocolanolone comme chez l'homme normal .

Après castration on observe une chute des 17 cétostéroïdes de l'ordre de 60 % avec une diminution très nette de l'androstérone .

- Notre dosage nous donne 10,2 milligrammes/24 heures .

- F S H .

Elle est souvent à un taux normal avant castration, c'est-à-dire comprise entre 5 et 25 UI .

Parfois l'on peut trouver une légère augmentation, celle-ci étant toujours inférieure à 80 UI dans la majorité des cas .

- Après castration, on note une augmentation importante des FSH urinaires .

- Le dosage des FSH urinaires réalisé 15 jours après l'ablation des gonades au cours de l'hospitalisation de Madame M..... nous donne un taux de 120 UI .

- LE PREGNANDIOL .

- Le taux de prégnandiol rarement dosé est bas dans la plupart des observations . Il est inférieur à 3 milligrammes/24 heures (BRICAIRE, THOYER - ROZAT (15), GRANJON et YANOTTI (39)) .

Il chute fortement après castration .

Dans le cas de Madame M.... nous avons noté un taux de 0,9 milligrammes/24 heures après gonadectomie .

- Le taux de DHA (Déhydroepiandrostérone) et le taux des 17 hydroxystéroïdes sont normaux (HENRION) (46) . = 0,32 mg/24h

2 - EPREUVES DYNAMIQUES .

Ces épreuves ont pour but d'évaluer la valeur fonctionnelle du testicule .

1 - La stimulation par l'ACTH ou test de THORN provoque une élévation modérée des 17 cétostéroïdes comme l'ont montré KENDALL et LOWENBERG . (52) .

2 - Si l'on freine la cortico-surrénale par la dexaméthasone on obtient une chute, modérée des 17 cétostéroïdes, de l'ordre de 25 % (HENRION) . (46) .

3 - Epreuve de stimulation freinage :

Si après freinage de la cortico-surrénale par la dexaméthasone on pratique une stimulation par les HCG, on obtient une augmentation notable des 17 cétostéroïdes, ainsi que des estrogènes . Cette augmentation porte surtout sur la fraction androsténone et étiocétolone des 17 cétostéroïdes .

Effets de la castration :

Comme nous avons pu le voir la castration entraîne :

- une chute des estrogènes .
- une augmentation importante des FSH .
- une chute des 17 cétostéroïdes .

Les épreuves de stimulation et de freinage avant et après castration laissent supposer que le testicule est responsable de la sécrétion hormonale chez les testicules féminisants .

3 - DOSAGES PLASMATIQUES .

Ils permettent actuellement d'approcher le problème de façon plus précise .

- La testostérone est le principal androgène actuellement dosable dans le plasma .

- TESTOSTERONE

Origine chez l'homme :

Elle a lieu avant tout dans le tissu Leydigien testiculaire, une partie provient de la cortico-surrénale, mais son taux est négligable à l'état normal .

Origine chez la femme :

Il a été prouvé qu'il existe une faible sécrétion de testostérone .

Une partie de cette testostérone est métabolisée par le cortex ovarien (il a noter que le métabolisme des estrogènes passe par la testostérone, celle-ci n'étant qu'un précurseur) .

Méthodes de dosages .

Il a été utilisé au début des recherches, des méthodes de chromatographie en phase gazeuse .

F. DRAY a mis au point en 1955 la technique de dosage par double dilution isotopique, c'est une méthode très précise mais de manipulation délicate .

On lui préfère actuellement les méthodes par compétition utilisant le Te BG comme protéine vectrice . Cette méthode ne permet pas encore le dosage de la partie libre de la testostérone .

Valeurs normales .

- Chez l'homme le taux normal de testostérone plasmatique est de 0,6 à 0,7 microgrammes pour cent millilitres de sang .

- Chez la femme il est de 0,04 microgrammes pour cent millilitres de sang .

Il est important de comprendre que le taux plasmatique est la résultante de la production et de l'épuration hépatique de l'hormone .

- Chez l'homme la clearance varie peu et la concentration plasmatique est un fidèle reflet du taux de production donc de la sécrétion testiculaire .

- Dans le cas de testicule féminisant :

Nous trouvons chez GHNASSIA (33 - 34)	:	
	:	
SOUTHERN (86)	:	
	:	des taux sensiblement
PION (78)	:	
	:	égaux
DESPHANDE (27)	:	

s'échelonnant entre 0,3 et 0,8 microgrammes % millilitres de sang ce qui est normal pour un homme .

- L'analyse des variations dynamiques de la testostérone plasmatique apporte un argument en faveur de la prépondérance testiculaire de ce stéroïde : la stimulation par HCG entraîne une élévation du taux plasmatique, par contre il n'est pas modifié par l'ACTH .

- La castration entraîne une chute importante de la testostérone plasmatique, le taux est inférieur à 0,1 microgrammes % millilitres de sang . Cette chute constitue une preuve irréfutable de la valeur fonctionnel de ce testicule .

- Si l'on stimule par HCG après castration, on obtient aucune élévation du taux de testostérone, laissant ainsi supposer que le taux résiduel est d'origine surrénalienne .

4 - ANALYSE DU SANG GONADIQUE .

Elle représente en effet la preuve essentielle de l'origine testiculaire des androgènes sécrétés .

Certains auteurs comme MORRIS (63), PION (78), DESPHANDE (27) et GHNASSIA (33-34) préfèrent la laparatomie à la coelioscopie, cela leurs permet ainsi de pouvoir faire un prélèvement sanguin au niveau de la veine spermatique . Le sang provenant de l'artère spermatique peut aussi être prélevé juste avant l'exérèse des gonades .

Les taux de testostérone et de delta 4 androsténedione au niveau de la veine spermatique, on été confrontés avec ceux de l'artère iliaque externe :

- La comparaison des taux absolus d'androgènes dans le sang spermatique et artériel permet d'affirmer une sécrétion testiculaire : il existe 10 fois plus de testostérone et 3 fois plus d'androsténedione dans le flux efférent que dans le flux afférent .

Les estrogènes ont été aussi dosés au niveau du sang

gonadique et ont révélé des valeurs veineuses d'estrone et d'estradiol s'étalant entre 0,2 et 3,1 microgrammes % millilitres de sang contre des chiffres inférieurs ou égaux à 100 dans le sang artériel (MORRIS - PION) (63 - 78) .

Le testicule est fonctionnel, les études pratiquées le prouvent . Le testicule sécrète des androgènes et des estrogènes .

TRAITEMENT

Nous sommes en face de sujet ayant une morphologie, une psychologie, une libido, un comportement tout à fait féminin . La révélation de leur sexe chromosomique serait tout à fait désastreux . Le rôle du médecin sera de leur expliquer que l'aménorrhée et la stérilité sont définitives . Quant aux " ovaires ", il conviendrait de les enlever en temps voulu, afin d'éviter toute dégénérescence .

QUEL EST DONC LA CONDUITE A TENIR .

Lorsque le diagnostic est fait durant l'enfance et avant la puberté, il convient de laisser en place les gonades, afin de permettre le développement des caractères sexuels secondaires .

Le problème ne consiste pas à cette date à faire coïncider les organes génitaux externes avec les sexes gonadiques et génétiques, mais à ce que le sujet pourra être effectivement à l'âge adulte (46) .

Lorsque le chirurgien se trouve en présence d'une gonade masculine lors d'une cure de hernie inguinale chez une petite fille, le traitement doit être conservateur, une biopsie sera pratiquée et l'ablation sera reportée, les risques de dégénérescence à cet âge étant pratiquement nuls .

Si l'on est contraint de réséquer la gonade altérée au cours d'une hernie étranglée, il convient alors de laisser le testicule opposé en place, celui-ci assurant à lui seul le développement des caractères sexuels secondaires à la puberté .

APRES LA PUBERTE .

Comme nous l'avons vu les risques de dégénérescence vont en s'accroissant au dessus de l'âge de 30 ans .

Il convient donc d'effectuer une gonadectomie bilatérale entre 18 et 30 ans, le plus tôt étant le mieux . Un examen anato pathologique confirmera le diagnostic et permettra la découverte d'une dégénérescence éventuelle .

La gonadectomie bilatérale à ce stade, entraîne l'apparition d'un syndrome ménopausique . Une estrogénothérapie à faible dose permettra d'éviter ces troubles, la dose moyenne employée sera de 500 microgrammes d'éthinyl estradiol/24 heures jusqu'à la ménopause .

CREATION CHIRURGICALE D'UN NEOVAGIN .

Cette intervention n'est pas toujours nécessaire, dans notre cas la méthode préconisée par FRANK fait ici ses preuves, puisqu'aucune de ces "femmes" ne s'est plainte de troubles au niveau des rapports sexuels .

Dans le cas où le vagin serait absent, ou peu fonctionnel, il peut être nécessaire de créer un néovagin : nous citerons le clivage recto-vésical avec ou non mise en place de greffe cutanée prélevée au niveau de l'abdomen ou de la face interne des cuisses .

CONCLUSION

Notre observation nous a permis de mettre en évidence la réalité de l'hérédité du " testicule féminisant " .

L'étude du cas de Madame M.... est l'illustration complète de la description anatomo-clinique du testicule féminisant : en effet nous sommes en présence d'un sujet présentant les caractères suivants :

- Une morphologie féminine .
- Des organes génitaux externes avec dépilation .
- Absence d'organes génitaux internes : ovaires

utérus

mais présence de testicules en position abdominale ou inguinale .

- Absence de corpuscule de BARR : masculin
- Caryotype 46 XY :

L'étude biologique nous a permis de montrer que le testicule est fonctionnel, il sécrète des androgènes et des estrogènes . La non réceptivité des tissus aux androgènes permet aux estrogènes de s'exprimer librement et est responsable de la féminisation presque parfaite de ces malades .

La transmission héréditaire de cette affection doit nous faire rechercher systématiquement dans la famille de la patiente des sujets porteurs du " testicule non virilisant " .

Comme nous avons pu le voir les risques de dégénérescence augmentent au dessus de 30 ans et notre étude familiale nous montre à quel point il est indispensable d'hospitaliser ces personnes afin de confirmer le diagnostic et de réaliser une gonadectomie bilatérale si cela n'a été fait auparavant .

L'étude des différents arbres généalogiques retrouvés dans la littérature mondiale nous permet de dire que la dégénérescence des testicules n'est pas familiale bien que dans notre observation nous trouvons 2 sujets porteurs de testicules féminisants dégénérés sous forme de séminome sur 4 cas rapportés .

La dégénérescence rencontrée chez 2 soeurs semble :

- D'une part due à l'ectopie testiculaire .
- D'autre part à l'âge de ces sujets 59 ans
61 ans

L'attitude thérapeutique nous est dictée par les données biologiques et anatomo-pathologiques .

- Castration bilatérale après la puberté à laquelle on associe un traitement substitutif .

En dépit de leurs gonades mâles et du caryotype 46 XY, les testicules non virilisants sont souvent des femmes charmantes et

d'une intelligence supérieure à la moyenne, il est absolument contre indiqué de leur exposer les découvertes génétiques, il suffit de leur dire qu'elles ne seront jamais réglées et qu'elles resteront stériles .

Le Doyen de la Faculté
de Médecine et de Pharmacie d' AMIENS,

Le Président
du Jury,

Professeur P. BERNASCONI .

Professeur M. VITSE .

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALBEAUX - FERNET M.

Etat actuel du problème des états intersexuels. Gaz. Méd. de France, Nov. 1963, p. 435.

- 2 - ALBEAUX - FERNET M., BELLOT L., CANET L.

Syndrome de féminisation testiculaire. Année Endocrinol. 1967 19ème année, 147-156, Paris, Masson.

- 3 - ANDERSON KM., LIAO S.

Rétention sélective de dihydrotestosterone par la prostate Nature 1968, 219, 277.

- 4 - ATTALI J.R.

Physiologie de la différenciation sexuelle. Gazette Médicale de France. 1970 - 77. 3. 585.592.

- 5 - AUBERT L., ARROYO H., MERCIER M.

Féminisation testiculaire et daltonisme. Presse Méd., 4 Nov. 1967, 75, N° 46, 2311-2314.

- 6 - AUBERT L., ARROYO H.

La hernie inguinale des petites filles. Concours Médical, 25 Nov. 1967, 89, 47

- 7 - AUROUSSEAU L.

Tumeurs malignes du testicule en ectopie abdominale.
- Thèse méd. Paris 1925
- Journal de Chirurgie, 1926, 27, 13-30

- 8 - BARNO A.L.

Syndrome de féminisation testiculaire chez les pseudo-hermaphrodites mâles. Am. J. Obst. Gyn. 15 Sept. 1962, 84. n° 6 710 - 718

9 - BARR M.L.

Biopsie de peau en pratique courante, détermination du sexe chromosomique . Anat. Rec. 1955, 121, 387

10 - BARR M.L., CARR D.M., PLUKETTER .

Pseudo hermaphrodisme masculin chez plusieurs soeurs . Amer. J. Obste. Gynéco 1967, 99, 1047 - 1055.

11 - BARLETT D.J. GRANT J.K. PUGH M.A.

Cas familial de testicule féminisant . J. Obst. Gyn. Brit. 1968, 75, 199-210

12 - BOCZKOWSKI K.

Syndrome de féminisation testiculaire avec et sans pilosité sexuelle. Obstet. and Gynec. nov. 1971, 38, N° 5, 719-723

13 - BORGHI A., PACI P., TARCHIANI G., ZURLI A.

Syndrome du testicule féminisant. Nouvelle forme eunuchoides-hypergonadotrophique. Rev. Franç. Endocrinol. Clin. Nov. Dec. 1968, 9, n° 6, 477-486

14- BOURY-HEYLER C.

Un cas de séminome accompagnant une syndrome de testicule féminisant. Chirurgie, Janv. 1971, 97, n° 1, 68-73

15 - BRICAIRE M., TROYER-ROZAT J.

A propos d'une observation de pseudohermaphrodisme masculin du type testicules féminisants. Bull. Fed. Soc. gyn. Obst. Av-Mai 1958, 10, n° 2, 130-138

16 - BRUCHOVSKY H., WILSON J.D.

The intra nuclear binding of testosterone and 5 alpha androstan 17 beta ol 3 one by rate prostate. Journ. Chem. Biol. 1968, 243, 5953

17 - CABANNE F.

Aperçu anatomo pathologique sur les tumeurs du testicule . Bull du cancer . 1966, 53, 265-288

18 - CAROLL W.A.

Cryptorchidie et malignité . Journal of urology. Fév. 1949, Vol 61, n° 2. 396

19 - CAVALLERO C., ZARDI F.

3 cas de pseudohermaphrodisme masculin . AMA. Arch. Path. 1953, 55, 142

20 - CHEMKE J., CARMICHAELR, STEWART

Cas familial de testicule féminisant . J; Med. Génét. 1970. 7. 105-111

21 - CHEVASSU M.

Tumeurs du testicule. Thèse Med. Paris 1906

22 - COHEN A.

Le testicule féminisant. Gaz. Hôp. 20-31 Juil. 1964, 136, n° 20-21, 1019-1026

23 - COLLINS D.M., PUGM R.C.B.,

Classification et fréquence des tumeurs du testicule British Journal of urology. 1964. 36 supplé 2.

24 - CORNET L., GOURILLON H., LICHTENBERGER R.P.

Testicule féminisant. Etude d'une observation de 3 "soeurs" . Presse Med. 23 oct. 1963, 71, n° 44, 2099-2101

25 - DEAN A.L.

Diagnostic et traitement des tumeurs du testicule .
New York State Journal of Medecine 1951. 485.

26 - DELHURST J.

Le testicule féminisant . Amer. J. Obst. Gynéco.
1971. 109. 5. 675-689

27 - DESPHANDE N., WANG D.Y., BULLBROOK R.D., MAC MILLAN

Etude de stéroïdes hormonaux dans le cas du testicule
féminisant . Am. J of obstetrics and Gyneco 1965. n° 6.
437

28 - DEVIMES F.

Le syndrome de Rokitansky-Kuster HAUSER
Thèse Amiens 1973.

29 - DEWURST C.J. FERREIRA.

Tumeurs malignes gonadiques chez les femmes XY.
J. Obst. Gynéco of the british Commonwealth. 1971.
78. n° 12. 1077-1083

30 - FRENCH F.S. et Coll.

Nouvelle évidence d'un défaut organique cible dans le
syndrome de féminisation testiculaire J. of Clin.
Endocr. mai 1966, 26, n° 5, 493-503

31 - GARBAY M., FLORENT J., PATEL J.

Les tumeurs malignes des testicules ectopiques.
Presse Med. II dec. 1965, 73, 53; 3047-3049

32 - GAUTIER P., LAGACHE G., LINQUETTE M.

Pseudo-hermaphrodisme masculin purement interne
découvert lors de l'exérèse d'un séminome d'un testi-
cule ectopique. C.R. Soc. Franç. Gyn. Fev. 1964,
34, n° 2, 87-95

33 - GHNASSIA J.P.

Le testicule féminisant (à propos de 5 observations) .
Thèse Paris 1966.

34 - GHNASSIA et Coll.

L'exploration de la fonction leydigienne du testicule
féminisant. ANN; Endocr. Mai-Juin 1967, 28, n° 3,
p. 368

35 - GHOSN.

A propos d'un cas spécial d'intersexualité : féminisation
testiculaire en hermaphrodisme vrai. Bulletin
de la Société F. de Gynéco. Obsté. 1971. 23. n° 4,
379-384

36 - GILBERT J.B., HAMILTON J.B.

Etude sur les tumeurs du testicule . Surg. Gyn. Obst.
1940, 71, 731-743

37 - GILSON.

Aménorrhée primaire.
Améri J. of Obst. and Gyneco. 1973, 117, n° 401-402

38 - GIROD et J.C. CZYBA.

Cours sur la biologie de la reproduction. Fascicule 1
Les appareils génitaux . Simep editions

39 - GRANJON A., YANNOTTI S.

Deux " soeurs " androgynoïdes. Etude clinique et biologique .
Presse Méd., 25 doc. 1957, 65, n° 94, 2180-2183

40 - GUILLEMIN P. et GUILLEMIN A.

Trois soeurs hermaphrodites externes .
- Soc. Obst. et Gyn. de Nancy, 16 juillet 1952
- Bull. Fed. Soc. Gyn. et Obst. Langue Française 1952,
4, 755-59

- 41 - GUILLEMINET M. et FOURNIER.

Evolution actuelle du traitement des tumeurs malignes
Lyon chirurgical 1949, 44, 56-62

- 42 - GUINET.

Le pseudo-hermaphrodisme mâle. Rev. Prat. 1958, 8, 18,
2135-2147

- 43 - GUINET P.

Hermaphrodisme et Pseudo-hermaphrodisme. E.M.C.
Glandes Fasc. 10033 B10, 9-1968

- 44 - GUTZU E., LAUSCH L., BENE M.

Le syndrome du testicule féminisant et ses aspects
chirurgicaux. Ann. Chir. (Suppl. Sem. Hôp. Paris),
oct. 1967, 21, n° 21-22, 1323-1330

- 45 - HAUSER G.A., KELLER M., KOLLER T., WENNER R., GLOOR F.

Féminisation testiculaire chez des adultes. Schweiz.
Med. Wschr. 28 doc. 1957, 87, n° 52, 1573-1980

- 46 - HENRION R.

Le syndrome du testicule féminisant. Gynec. Obst.
Août-oct. 1963, 62, n° 4, 505-534

- 47 - JACOBS C.

Contribution à l'étude du testicule féminisant .
Thèse Nancy 1973.

- 48 - JAGIELLO G.

Valeur du testicule féminisant . Lancet 1962, 1, 329

- 49 - JAYLE N.F., DRODOWSKY M., GENET P.

Physiologie et exploration de la fonction endocrinienne du testicule. E.M.C., 1969, 9, 10032, A 10

- 50 - JOHN PHILIP M.D., DYRE TROLLE M.D.

Pseudo hermaphrodisme masculin familial avec masculinisation partielle . Amer J of Obst and Gyneco. 1965. Vol 93, n° 8, 1076-1083

- 51 - JOUAHRI A.

Contribution à l'étude du testicule féminisant. A propos de 2 cas familiaux . Thèse Paris 1971, n° 13, 70 pages

- 52 - KENDALL B., LOEWENBERG L.S.

Féminisation testiculaire . A propos de 2 cas . Obst. and Gynoco. 1962, 20, 551-54

- 53 - ~~LAGHARIGUE~~ de SURVILLIERS B. de

~~Contribution~~ à l'étude du syndrome de testicule féminisant (A propos d'une observation familiale) . Thèse Bordeaux 1971.

- 54 - LEGUEULT et ROPARTZ.

Etude génétique de 4 cas de testicule féminisant au sein d'une fratrie de 4 sujets dyschromate . Annales de génétiques 1972, n° 4.

- 55 - LENZ W.

Quelques remarques au sujet du travail de W. Taillard et A. Prader : " Etude génétique du syndrome de féminisation testiculaire totale et partielle ". J. Génét. Hum. Oct. 1959, 8, n° 3, 199-207

- 56 - LINKE C.A.

Tumeurs du testicule crytôrchide. Journal of urology 1959, 82, n° 3, 347

57 - LINQUETTE M.

Précis d'endocrinologie .
Masson 1974. 454

58 - LINQUETTE M., GAUTIER P., FOSSATI P., MAY J.P., MONTOIS R.

Evolution d'un séminome sur testicule ectopique au
cours d'un pseudo-hermaphrodisme masculin . Rev. Franç.
Endocr. Clin. Janv. Fév. 1965, 6, n° 1, 57-62

59 - LUBS H.A., jr., VILAR O., BERGENSTAL D.M.

Pseudo-hermaphrodisme masculin familial avec testi-
cules labiaux et féminisation partielle . J. of Clin.
Endocr. sept. 1959, 19, n° 9, 1110-1120

60 - Mc KUSICK V.A.

Syndrome de féminisation testiculaire . 1966, p. 278-
279. Ed. William heinemanr Medical Books Ltd, London.

61 - MARTIN E.D., RAIN B., COMPAIN P.

Anatomô- pathologie des tumeurs du Testicule .
Revue du prat. 1975. 25. 455-477

62 - Mc LEAN MORRIS J.

Le syndrome de féminisation testiculaire chez les
pseudo-hermaphrodites mâles . Am. J. Obst. Gyn. Juin
1953, 65, n° 6, 1192-1211

63 - Mc LEAN MORRIS J., MAHESH V.B.

Nouvelles obeservations sur le syndrome de testicule
féminisant. Am. J. Obst. Gyn. 15 nov. 1963, 87, n° 6,
731-748

64 - MAUVAIS-JARVIS P.

Evolution dans la conception du récepteur androgénique.
Presse Med. 1969, 77, 1128

- 65 - MAUVAIS-JARVIS J., BERCOVICI J.P.

Le syndrome de féminisation testiculaire . Essai d'interprétation physiopathologique . Ann. Med. Interne, doc. 1969. 120, 12 : 817-826

- 66 - MAUVAIS-JARVIS

Etude pathophysiologique du testicule féminisant . J. Clin. Endocr. Metab., Opr. 71, 32, 568-71

- 67 - MAUVAIS-JARVIS P.

Le syndrome de féminisation testiculaire. J. agrégés, av. 1971, 4, n° 4, 219-223

- 68 - MILCOU S.M. et Coll.

Pseudo-hermaphrodisme masculin familial. Rev. Franç. Endocr. Clin. Nov-dec. 1968, 9, n° 6, 465-475

- 69 - MINON J.L.R. et ALVAREZ F.A.

Deux "soeurs" avec testicule féminisant. Rev. Clin. Espn. 31 mai 1965, 97, n° 4, 268-272

- 70 - MIROUZE J. et Coll.

Syndrome de féminisation testiculaires ; présence d'un utérus avec menstruations provoquées et d'une anomalie autosomique 13-15. Sem. Hôp. Paris, 8 mars 1966, 42, n° 12, 747-752.

- 71 - MOSTOFFI F.K.

Tumeurs testiculaires . Cancer 1973. 32, 1186-1201.

- 72 - NETTER A., LAMBERT A. (Mme), LUMBROSO P., BELAISCH J.

Un nouveau cas de testicule féminisant . C.R. Soc. Franç. Gyn. Av. 1957, 27, n° 4, 150-153

- 73 - NETTER A., LUMBROSO P., YANAVA H., BELAISCH J.

Le testicule féminisant. Ann. Endocr. sept. oct. 1958
19, n° 5, 994-1014, et dans Lille médical, 1958, 5, 275

- 74 - NETTER A., NETTER-LAMBERT A., DELGADO M.A.

Pseudo-hermaphrodisme masculin **familial**. C.R. Soc. Franç.
 Gyn. Mars 1969, 39, n° 3, 187-198, 5 fig.

- 75 - NEU R.L. et GARDNER L.I.

Type de chromosome Y fluorescent normal dans le
 testicule féminisant. Améric. J. of Obste. and Gynéco.
 1972, 114, n° 7, 932-933.

- 76 - NORTHCUTT R.C., ISLAND D.P., LIDDLE G.W.

Explication du manque de réaction de l'organe-cible
 à la testostérone dans le syndrome de féminisation
 testiculaire. J. of Clin. Endocr. Mars 1969, 29, n° 3,
 422-425

- 77 - PENA J., RIVERA J.M., GOYANES V.

Trois cas familiaux du testicule féminisant. Rev. Clin.
 Espan. 15 août 1965, 98, n° 3, 182-198

- 78 - PION R.J. et Coll.

Féminisation testiculaire. Am. J; Obst. Gyn. 15 dec.
 1965, 93, n° 8, 1067-1075

- 79 - PRADER A.

Dysgénésie de la glande génitale et de la féminisation
 testiculaire. Schweiz. Med. Wschr. 23 mars 1957, n° 12,
 278-285

- 80 - PRADER A.

Les troubles de la différenciation sexuelle prénatale.
 Ann. Nestle 1970, 59, 24-63

- 81 - PUJOL , AMAT P. et Coll .

Syndrome de testicule féminisant et dysgénésie gonadique pure . Amer. J of Obstét. and Gyneco. 1970, 106, n° 5, 736-749.

- 82 - RABAU R., DAVID A., MASHIAH S., LUNENFELD B., LEIBA S.

Syndrome familial de féminisation testiculaire.
C.R. Soc. Franç. Gyn. Av. 1963, 33, n° 4, 243-252

- 83 - SANGER R. et Coll.

Hérédité dans le testicule féminisant . Journ. Med. Genet. 1969, 6, 26-27.

- 84 - SCHNEIDER R.W., VAN OMMEN R.A.

L'hérédité dans le testicule féminisant . Absence de pilosité chez des femmes aménorrhéiques .
American J. of Obste. and Gyneco. 1952, 12, n° 4, 423-438

- 85 - SERVY.

Le testicule féminisant . Bordeaux medecine n° 10.
Mai 1972, 1109.

- 86 - SOUTHERN A.L., AKIRA SAITO

Le syndrome du testicule féminisant. Rapport de 3 cas avec analyse chromatographique des 17 cétostéroïdes urinaires neutres . Ann. of Int. Med. dec. 1961, 55, n° 6, 925-931.

- 87 - STEWART J.S.S.

Féminisation testiculaire et achromatopsie. Lancet, 17 oct. 1959, 2, n° 7103, 592-594

- 88 - SUKUMARAN P.K., SHAH P.N.

Hémoglobine anormale dans le testicule féminisant .
Lancet 1962, 1, 866

- 89 - TAILLARD W., PARDER A.

Etude génétique du syndrome de féminisation testiculaire totale et partielle. J. Genet. Hum. Mai 1957, 6, n° 1, 13-32

- 90 - TAYLOR H., BARTER R.H., JACOBSON C.B.

Testicules féminisants. In " Néoplasmas des gonades dysgénésiques " . Am. J. Obst. Gyn. 15 Nov. 1966, 96, n° 6, 816-823

- 91 - THELLIER G., LETESSIER A., HENRION R.

Nouvelle observation de deux testicules féminisants dans une même fratrie. (Etude biologique avant et après castration de l'un de ces cas. Histoire d'un dcuble changement de sexe) . Pres. Med. 11 mai 1963, 71, n° 23, 1173-1176

- 92 - TIJO, LEVAN .

Caryotype chez l'homme . 1956. Hereditas.

- 93 - TUCHMANN , DUPLESSIS .

Embryologie 1970. Fasc. 2 . Masson éditeur

- 94 - TURPIN R., LEJEUNE J.

Les chromosomes humains (caryotype normal et variations pathologiques). 1965. Paris. Gauthier Villars 338-340.

- 95 - VAGUE J., NICOLINO J., JAUFFRET P.

Le testicule féminisant. Sa situation nosographique . Gaz. Med. France., 10 mai 1966, 73, n° 9, 2003-2006

- 96 - VITSE M. et Coll .

Illustration d'un cas de testicule féminisant. C.R. Soc. Franç. Gyn. Nov. 1967, 37, n° 7, 543-548

97 - WACHSTEIN M., SCORZA A.

Pseudo-hermaphrodisme mâle; un type présentant un habitus féminin, absence d'utérus et de gonades mâles souvent associées avec un adénome tubulaire testiculaire, relation d'un cas et revu de la littérature. AM. J. Clin. Path. Janv. 1951, 21, n° 1, 10-23

98 - WAHL M., LUSCAN R.

A propos d'une observation de testicule féminisant. Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. Juin août 1966, 18, n° 3, 272-276

99 - WEISBERG M.G., MALKASIAN G.D., PRATT J.H.

Syndrome du testicule féminisant. AM. J. Obst. Gynec. 15 août 1970, 107, n° 8, 1181-1187

100 - WILKINS L.

Anomalies de la différenciation sexuelle. Classification, diagnostic et traitement. Pediatrics 1960, 26, 846

101 - WITSCHI E. et MENGERT.

A propos d'un testicule féminisant. J. Clinique d'endocrinologie. 1952. 2, 279.

102 - ZWSPAN .

Syndrome de féminisation testiculaire. Am. J. of Obst. and Gynec. spet. 1960. 80, n° 3, 454-455.

